8.3.6。心血管および死亡イベント

適用できません。

8.3.7。AEまたはSAEとして適格でない疾患関連イベントおよび/または疾患関連転帰

臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19の病気とその続発症は ない AEとして記録されます。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。

潜在的なCOVID-19の病気とその続発症は、イベントがSAEの定義を満たしている場合でも、SAEの迅速な報告の標準プロセスに従って報告されません。これらのイベントは、参加者のCRFのCOVID-19病気のページに1日以内に記録されます。

注：ただし、次の条件のいずれかが当てはまる場合は、イベントを記録して、（疾患関連のイベントではなく）SAEとして報告する必要があります。

調査員の意見では、このイベントは、個々の参加者に予想されるよりも強度、頻度、または期間が長いものです。

または

調査員は、イベントが研究介入に関連していたという合理的な可能性があると考えています。

潜在的なCOVID-19の病気のイベントとその続発症は、内部の盲検化された症例レビューアのグループによってレビューされます。エンドポイント基準を満たさないと内部の症例レビューアによって決定されたSAEは、発生の調査者サイトに報告されます。治験責任医師は、SAEがエンドポイント基準を満たしていないことに気付いてから24時間以内に、SAEをファイザーセーフティに報告する必要があります。調査員のSAE認識日は、発生した調査員のサイトが内部のケースレビューアからSAEを受け取る日付です。

8.3.8。特に関心のある有害事象

適用できません。

8.3.8.1。有効性の欠如

有効性の欠如は、SAEに関連する場合にのみファイザーセーフティに報告されます。

8.3.9。医療機器の欠陥

適用できません。

8.3.10。医療過誤

医療過誤は、間違った参加者による、または間違った時間、または間違った投与強度での研究介入の投与または消費に起因する可能性があります。

研究中の研究介入への曝露は、医療過誤などの臨床試験の設定で発生する可能性があります。

安全イベント	CRFに記録	認識から24時間以内にファイザーの安全性にワクチンSAEレポートフォームで報告
医療過誤すべて（かどうかに関係なく）	AEに関連付けられている）	SAEに関連付けられている場合のみ

医療過誤は次のとおりです。

- 研究介入への参加者の曝露を含む医療過誤;
- 研究参加者が関与する、または関与しない、プロトコルで予測されるもの以外の潜在的な医療過誤または使用。
- 期限切れの研究介入の管理;
- 誤った研究介入の実施;
- 間違った投与量の投与;
- 問題の研究介入が使用に受け入れられるとスポンサーによって決定されない限り、指定された保管範囲から温度エクスカーションを受けた研究介入の管理。

研究参加者に発生したこのような医療過誤は、AEページの特定のバージョンであるCRFの医療過誤ページに記録されます。

投薬エラーが発生した場合は、24時間以内にスポンサーに通知する必要があります。

調査員が決定したように、医療過誤がAEを伴うかどうかにかかわらず、医療過誤はCRFの医療過誤ページに記録され、該当する場合は、関連するAE（重篤および非重篤）がCRFのAEページ。

医療過誤は、ワクチンSAEレポートフォームで24時間以内にファイザーセーフティに報告する必要があります **SAEに関連付けられている場合のみ。**

8.4。過剰摂取の治療

この研究では、24時間以内に1用量を超える研究介入の用量は過剰摂取と見なされます。

ファイザーは、過剰摂取に対する特定の治療を推奨していません。

過剰摂取の場合、研究者は次のことを行う必要があります。

1.24時間以内に医療モニターに連絡してください。

2.参加者のAE / SAEを注意深く監視します。

3.過剰摂取の量と過剰摂取の期間をCRFに記録します。

4.過剰摂取は安全に報告されます **SAEに関連付けられている場合のみ。**

投与の中断または変更に関する決定は、参加者の臨床評価に基づいて、医療モニターと相談して研究者によって行われる。

8.5。薬物動態

この研究では、薬物動態パラメータは評価されていません。

8.6。薬力学

この研究では、薬力学的パラメーターは評価されていません。

8.7。遺伝学

遺伝学（特定の分析）は、この研究では評価されていません。

8.8。バイオマーカー

この研究では、バイオマーカーは評価されていません。

8.9。免疫原性評価

免疫原性の評価は、 セクション8.1 。

8.10。医療経済学

医療経済学/医療資源の利用と医療経済学のパラメーターは、この研究では評価されていません。

8.11。研究手順

8.11.1。フェーズ1

8.11.1.1。上映：（訪問1の0〜28日前）

登録前および研究関連の手順が実行される前に、自発的な書面による研究固有のインフォームドコンセントが参加者から取得されます。ICDの各署名は、署名者が個人的に日付を記入する必要があります。治験責任医師またはその被指名人もICDに署名します。署名および日付の付いたICDのコピーを参加者に渡す必要があります。ソースデータは、研究に参加する前にインフォームドコンセントが得られたことを反映している必要があります。

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ただし、訪問は1日以上かかる場合があります。

- IRTシステムを使用して単一の参加者番号を割り当てます。
- 参加者の人口統計（生年月日、性別、人種、民族を含む）を取得します。生年月日全体を収集して、年齢別の免疫応答と安全性プロファイルを批判的に評価します。
- 臨床的に重要な病歴を取得します。
- 現在服用している薬の詳細を入手します。
- バイタルサイン（体重、身長、体温、脈拍数、着座血圧）を含む身体検査を実施し、以下の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- 将来の血清学的評価の可能性と、以前のCOVID-19感染の迅速検査を行うために、血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- 血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します。 セクション10.2 。
- HIV、HBsAg、HBc Ab、およびHCV Abテスト用の血液サンプル（約10 mL）を収集します。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します セクション8.2.6 。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。
- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。投薬前に発生するAEは、病歴CRFに記載する必要があります。
- 重大な病気や入院が発生した場合は、すぐに現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう参加者に依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちに現場スタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

- ソースドキュメントを完成させます。
- CRFを完了します。

8.11.1.2。訪問1–予防接種1 :(1日目）

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチンの投与前に記載されている手順がワクチン接種の前に実施されていることを確認してください。

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します セクション8.2.6 。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- スクリーニング検査結果（血液学および化学、HIV、HBsAg、HBc Ab、およびHCV Abテスト）を確認します。
- 鼻（中程度のタービネート）スワブを2本入手します（現場スタッフが収集）。1つは24時間以内に（可能であれば現場で、そうでなければ中央研究所で）検査され、ワクチン接種はSARS-CoV-2ゲノムに対してNAAT陰性である場合にのみ続行されます。2つ目は、後のテストのために中央研究所に送られます。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。
- 参加者がで説明されている一時的な遅延基準のいずれも満たさないことを確認します セクション5.5 。
- 参加者の無作為化番号を取得し、IRTシステムを使用して介入の割り当てを調査します。盲検化されていないサイトスタッフのみがこの情報を入手できます。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 盲検化されていない現場スタッフは、好ましくは非利き腕の三角筋に1用量の試験介入を調剤/投与します。このプロセスの詳細については、IPマニュアルを参照してください。

- 各グループでワクチン接種を受けた最初の5人の参加者は、ワクチン接種後少なくとも4時間、急性反応がないか盲検現場のスタッフが観察する必要があります。その後登録された参加者の場合、盲検サイトのスタッフは、急性反応についての研究介入投与後、少なくとも30分間参加者を観察する必要があります。参加者のソースドキュメント、CRFのAEページ、および該当する場合はSAEフォームに、急性反応（発症時間を含む）を記録します。

- 注射部位の局所反応を測定するための測定装置と、毎日の体温を記録するための温度計を発行し、それらの使用方法を説明します。

- この調査で利用できるe-diaryテクノロジーについて説明します（を参照）。 セクション8.14）、参加者が学習アプリケーションを参加者自身のデバイスにダウンロードするのを支援するか、必要に応じてプロビジョニングされたデバイスを発行します。電子日記の完成に関する指示を提供し、参加者に1日目から7日目まで反応原性電子日記を完成させるように依頼します。1日目はワクチン接種の日であり、利用される場合はCOVID-19病気の電子日記（完成予定）参加者がCOVID-19と診断された場合、または新たな症状や症状の増加の可能性がある場合、および少なくとも毎週、リマインダーを受け取った場合）。

- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。
    - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
    - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット）。
    - 注射部位の激しい痛み。
    - 重度の全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 治験責任医師または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が治験介入の説明責任記録を更新します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.3。訪問2–翌日のフォローアップ訪問（予防接種1）:(訪問1から1〜3日後)

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- 血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します 。 セクション10.2 。

- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。
  - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
  - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット
）。
  - 注射部位の激しい痛み。
  - 重度の全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性の編集データをオンラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.4。訪問3– 1週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種1）:(訪問1から6〜8日後）

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 血液学および化学検査室の結果を確認し、に従ってAEを記録します。 付録2 。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- 血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します 。 セクション10.2 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1 参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。
  - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
  - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット）。
  - 注射部位の激しい痛み。
  - 重度の全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後、参加者のコンプライアンスを評価するために、また進行中の安全性レビューの一環として、反応原性の編集データをオンラインでレビューします。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.5。訪問4–予防接種2 ：（訪問1から19～23日後）

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチンの投与前に記載されている手順がワクチン接種の前に実施されていることを確認してください。

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- 血液学および化学検査室の結果を確認し、に従ってAEを記録します。 付録2。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します セクション8.2.6 。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 鼻（中程度のタービネート）スワブを2本入手します（現場スタッフが収集）。1つは24時間以内に（可能であれば現場で、そうでなければ中央研究所で）検査され、ワクチン接種はSARS-CoV-2ゲノムに対してNAAT陰性である場合にのみ続行されます。2つ目は、後のテストのために中央研究所に送られます。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。そうでない場合、参加者はそれ以上の研究介入を受けるべきではありません

ただし、安全性、免疫原性、および有効性について評価するために、研究に残ります（を参照）。 セクション7.1 ）。

- 参加者がで説明されている一時的な遅延基準のいずれも満たさないことを確認します セクション5.5。
- 血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します 。 セクション10.2 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 盲検化されていない現場スタッフは、好ましくは非利き腕の三角筋に1用量の試験介入を調剤/投与します。このプロセスの詳細については、IPマニュアルを参照してください。
- 盲検現場のスタッフは、急性反応に対する研究介入投与後、少なくとも30分間参加者を観察する必要があります。参加者のソースドキュメント、CRFのAEページ、および該当する場合はSAEフォームに、急性反応（発症時間を含む）を記録します 。
- 参加者が注射部位での局所反応を測定するための測定装置と毎日の温度を記録するための温度計を持っていることを確認してください。
- 参加者が選択した電子日記プラットフォームに慣れていることを確認し、電子日記の完了に関する指示を確認し、参加者に1日目から7日目までの反応原性電子日記を完了するように依頼します。1日目はワクチン接種の日です。
- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。
  - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
  - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット ）。
  - 注射部位の激しい痛み。
  - 重度の全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 治験責任医師または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が治験介入の説明責任記録を更新します。
- 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.6。訪問5– 1週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種2）:(訪問4から6〜8日後）

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 血液学および化学検査室の結果を確認し、に従ってAEを記録します。 付録2 。
- バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。
- 血液学および化学の臨床検査用に血液サンプル（約10 mL）を収集します 。 セクション10.2 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1 参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意した場合は、探索的COVID-19研究のために追加の170mLの血液サンプルを収集します。
- 参加者に、ワクチン接種後1日目から7日目（1日目はワクチン接種の日）に次のいずれかが発生した場合は、直ちにサイトスタッフまたは調査員に連絡して、予定外の反応原性訪問が必要かどうかを判断するように依頼します。

- •• 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
- •• 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット
  ）。
- •• 注射部位の激しい痛み。
- •• 重度の全身性イベント。

- •• 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- •• 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちに現場スタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。 セクション8.13 。
- •• 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- •• 参加者に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- •• ソースドキュメントを完成させます。
- •• 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- •• 治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.1.7。訪問6– 2週間のフォローアップ訪問（ワクチン接種2）:(訪問4から12〜16日後）

- •• で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- •• 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- •• 血液学および化学検査室の結果を確認し、に従ってAEを記録します。 付録2 。
- •• バイタルサイン（体温、脈拍数、着席血圧）を測定し、前回の訪問以降の参加者の健康状態の変化が示された場合は、身体検査を行い、次の身体システム内の臨床的に重大な異常を評価します。 ; 肌; 頭、目、耳、鼻、喉; ハート; 肺; 腹部; 筋骨格; 四肢; 神経学的; とリンパ節。

- •• に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。

- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
  参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 訪問5で収集されず、参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意する場合は、探索的COVID-19研究のために追加の170mL血液サンプルを収集します。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、すぐにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させせます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.1.8。訪問7– 1か月のフォローアップ訪問：（訪問4から28～35日後）

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
  参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約50mL）を採取します。
- 訪問5または6で収集されず、参加者（一部の参加者のみ、詳細はスポンサーから提供されます）が同意する場合は、探索的COVID-19研究のために追加の170mL血液サンプルを収集します。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.1.9。訪問8〜6か月のフォローアップ訪問：（訪問4から175〜189日後）

- で説明されているようにSAEを記録します セクション8.3 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
  参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者に現場のスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
  セクション8.3 。

8.11.1.10。訪問9〜12か月のフォローアップ訪問：（訪問4から350〜378日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
  参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 参加者に、以下に詳述されている呼吸器症状を経験した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。

- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
セクション8.3。

8.11.1.11。訪問10– 24か月のフォローアップ訪問：（訪問4から714〜742日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（約20 mL）を収集します。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 参加者の電子日記を収集するか、参加者が自分の個人用デバイスから研究アプリケーションを削除するのを支援します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
セクション8.3。

8.11.2。フェーズ2/3

8.11.2.1。訪問1–予防接種1 :(1日目）

登録前および研究関連の手順が実行される前に、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人から、自発的、書面、研究固有のインフォームドコンセントが取得されます。ICDの各署名は、署名者が個人的に日付を記入する必要があります。治験責任医師またはその被指名人もICDに署名します。署名および日付が記入されたICDのコピーは、参加者/参加者の親/法定後見人に渡される必要があります。ソースデータは、研究に参加する前にインフォームドコンセントが得られたことを反映している必要があります。

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。訪問は2日連続で実施できます。その場合、包含基準と除外基準の評価以降のすべてのステップを同じ日に実行する必要があります。

- IRTシステムを使用して単一の参加者番号を割り当てます。
- 参加者の人口統計（生年月日、性別、人種、民族を含む）を取得します。生年月日全体を収集して、年齢別の免疫応答と安全性プロファイルを批判的に評価します。
- 臨床的に重要な病歴を取得します。HIV陽性の参加者については、過去6か月間に実施された最新のテストからのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。

- 臨床評価を実行します。参加者を包括的に評価するために身体検査が必要であることが臨床評価で示された場合は、身体検査を実施し、所見をソースドキュメントに記録し、臨床的に重要な場合は病歴CRFに記録します。
- 参加者の身長と体重を測定します。
- 参加者の体温を測定します。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します セクション8.2.6 。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。
- 参加者がで説明されている一時的な遅延基準のいずれも満たさないことを確認します セクション5.5 。
- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 鼻（中程度のタービネート）綿棒を入手します（現場スタッフが収集）。
- IRTシステムを使用して、参加者のランダム化番号を取得し、介入割り当て番号を調査します。盲検化されていないサイトスタッフのみがこの情報を入手できます。
- 盲検化されていない現場スタッフは、好ましくは非利き腕の三角筋に1用量の試験介入を調剤/投与します。このプロセスの詳細については、IPマニュアルを参照してください。
- 盲検現場のスタッフは、急性反応に対する研究介入投与後、少なくとも30分間参加者を観察する必要があります。参加者のソースドキュメント、CRFのAEページ、および該当する場合はSAEフォームに、急性反応（発症時間を含む）を記録します。
- 反応性サブセットの参加者には、注射部位での局所反応を測定するための測定装置と、毎日の温度を記録するための温度計を発行し、それらの使用方法を説明します。

- 反応原性サブセットに属していない参加者の場合は、温度計を発行して発熱を監視し（COVID-19サーベイランス用）、その使用方法を説明します。

- この調査で利用できるe-diaryテクノロジーについて説明します（を参照）。セクション8.14）、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人が調査アプリケーションを参加者自身のデバイスにダウンロードするのを支援するか、必要に応じてプロビジョニングされたデバイスを発行します。

  - 反応原性サブセットの参加者については、反応原性電子日記の完成に関する指示を提供し、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、1日目から7日目までの反応原性電子日記を完成させるよう依頼します。 1は予防接種の日です。

  - すべての参加者に対して、COVID-19病気の電子日記の記入に関する指示を提供し、参加者またはその親/法定後見人に、参加者が診断された場合はCOVID-19病気の日記を記入するように依頼します。 COVID-19または新しい症状または症状の増加の可能性があり、少なくとも毎週、リマインダーを受け取ったとき。見る セクション8.14 詳細については。

- 参加者が反応原性サブセットの一部である場合、参加者が1日目から7日目までに次のいずれかを経験した場合は、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人にサイトスタッフまたは調査員にすぐに連絡するよう依頼してください。ワクチン接種後（1日目はワクチン接種の日）、予定外の反応原性の訪問が必要かどうかを判断します。

  - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。

  - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット）。

  - 注射部位の激しい痛み。

  - 重度の全身性イベント。

- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。

- 参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、詳細な呼吸器症状が発生した場合は、直ちにサイトのスタッフまたは調査員に連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。に セクション8.13。

- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。

- 必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。

- ソースドキュメントを完成させます。
- 治験責任医師または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が治験介入の説明責任記録を更新します。

参加者が反応原性サブセットの一部である場合、治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.2.2。訪問2–予防接種2 ：（訪問1から19〜23日後）

以下の手順は段階的に行われることが予想されます。ワクチンの投与前に記載されている手順がワクチン接種の前に実施されていることを確認してください。

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、参加者の反応原性電子日記データを確認してください。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- に記載されているように、WOCBPで尿妊娠検査を実行します セクション8.2.6 。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1 参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- すべての包含基準が満たされ、除外基準が満たされていないことを確認して文書化します。そうでない場合、参加者はそれ以上の研究介入を受けない可能性がありますが、安全性、免疫原性、および有効性について評価されるために研究に残ります（を参照） セクション7.1 ）。
- 参加者の体温を測定します。
- 参加者がで説明されている一時的な遅延基準のいずれも満たさないことを確認します セクション5.5 。
- 鼻（中程度のタービネート）綿棒を入手します（現場スタッフが収集）。
- 盲検化されていない現場スタッフは、好ましくは非利き腕の三角筋に1用量の試験介入を調剤/投与します。このプロセスの詳細については、IPマニュアルを参照してください。

- 盲検現場のスタッフは、急性反応に対する研究介入投与後、少なくとも30分間参加者を観察する必要があります。参加者のソースドキュメント、CRFのAEページ、および該当する場合はSAEフォームに、急性反応（発症時間を含む）を記録します。
- 参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、注射部位での局所反応を測定するための測定装置と、毎日の温度を記録するための温度計を持っていることを確認してください。
- 参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、選択したe-diaryプラットフォームに慣れていることを確認し、e-diaryの完了に関する指示を確認し、参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、1日目から7日目までの反応原性電子日記を完成させます。1日目はワクチン接種の日です。
- 参加者が反応原性サブセットの一部である場合、参加者が1日目から7日目までに次のいずれかを経験した場合は、必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人にサイトスタッフまたは調査員にすぐに連絡するよう依頼してください。ワクチン接種後（1日目はワクチン接種の日）、予定外の反応原性の訪問が必要かどうかを判断します。
  - 発熱≥39.0°C（≥102.1°F）。
  - 注射部位の発赤または腫れが10cmを超える（> 20測定装置ユニット）。
  - 注射部位の激しい痛み。
  - 重度の全身性イベント。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。
- 参加者が呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- 必要に応じて、参加者またはその親/法定後見人に、次の訪問に電子日記を持参するように通知します。
- ソースドキュメントを完成させます。

- 治験責任医師または認定された被指名人がCRFを完了し、盲検化されていないディスペンサー/管理者が治験介入の説明責任記録を更新します。

参加者が反応原性サブセットの一部である場合、治験責任医師または適切な資格のある被指名人は、ワクチン接種後にオンラインで反応原性電子日誌データをレビューして、参加者のコンプライアンスを評価し、進行中の安全性レビューの一部として行います。毎日のレビューは、アクティブな日記の期間中に最適です。

8.11.2.3。訪問3– 1か月のフォローアップ訪問（ワクチン接種2後）:(訪問2後28～35日）

- で説明されているようにAEを記録します セクション8.3 。
- 参加者の反応原性の電子日記データを確認します。参加者が反応原性サブセットの一部である場合は、参加者の反応原性電子日記データを確認してください。反応原性電子日記が完了した最終日に進行中の反応原性電子日記イベントの停止日を収集し、必要に応じてCRFに停止日を記録します。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1 参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- HIV陽性の参加者については、訪問1以降に実行された最新のテスト（存在する場合）からのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。
- で説明されているように避妊薬の使用について話し合う セクション10.4 。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12～15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- 医学的に参加したイベント（例、医師の診察、緊急治療室の診察）または入院が発生した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて現場のスタッフまたは調査員に連絡するよう依頼してください。
- 参加者が呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.11.2.4。訪問4〜6か月のフォローアップ訪問：（訪問2から175〜189日後）

- で説明されているようにSAEを記録します セクション8.3 。
- に記載されているように非研究ワクチン接種を記録する セクション6.5 。
- HIV陽性の参加者については、訪問3以降に実行された最新のテスト（存在する場合）からのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12〜15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 参加者が呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.3 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
セクション8.3 。

8.11.2.5。訪問5〜12か月のフォローアップ訪問：（訪問2から350〜378日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12〜15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- HIV陽性の参加者については、訪問4以降に実行された最新のテスト（存在する場合）からのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。
- 参加者が呼吸器症状を経験した場合は、参加者またはその親/法定後見人に、必要に応じて、サイトのスタッフまたは調査員にすぐに連絡するように依頼してください（これはCOVID-19病気の電子日記を介して行うことができます）。 セクション8.13 。
- 参加者が次の研究訪問のために戻る予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。

- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
セクション8.3。

8.11.2.6。訪問6– 24か月のフォローアップ訪問：（訪問2から714〜742日後）

- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12〜15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- HIV陽性の参加者については、訪問5以降に実行された最新のテスト（存在する場合）からのHIVウイルス量とCD4カウントの結果を記録します。
- 参加者の電子日記を収集するか、参加者が自分の個人用デバイスから研究アプリケーションを削除するのを支援します。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。
セクション8.3。

8.12。グレード3またはグレード4の反応が疑われる場合の予定外の訪問

グレード3の局所反応の場合（セクション8.2.2.2）、全身イベント（セクション8.2.2.3）、または発熱（セクション8.2.2）は反応原性の電子日記に報告されており、詳細を確認し、現場訪問が臨床的に必要かどうかを判断するために電話で連絡する必要があります。グレード4の局所反応が疑われる場合（セクション8.2.2.2）、全身イベント（セクション8.2.2.3）、または発熱（セクション8.2.2.4）は反応原性の電子日記に報告されており、電話での連絡または現場訪問を行って、イベントがグレード4の基準を満たしているかどうかを確認する必要があります。

次のいずれかに該当しない限り、参加者を評価するために、サイト訪問をできるだけ早くスケジュールする必要があります。

- 参加者は予定外の訪問に参加できません。
- 地域の反応/全身イベントは、電話連絡の時点ではもはや存在しません。
- 参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、反応原性電子日記に誤った値を記録しました（反応原性電子日記データ入力エラーの確認）。

- PIまたは承認された被指名人は、それが不要であると判断しました。

この電話連絡は、参加者のソースドキュメントとCRFに記録されます。

参加者が予定外の訪問に参加できない場合、またはPIまたは承認された被指名人がそれが不要であると判断した場合、進行中の局所反応/全身イベントは次の研究訪問で評価する必要があります。

予定外の訪問中、反応は、治験責任医師または治験担当医師または治験看護師などの治験スタッフの医学的に資格のあるメンバーによって評価されるべきであり、治験責任医師の現地診療に適用されます。

- 体温を測定します（°F /°C）。
- 赤みの最小直径と最大直径を測定します（存在する場合）。
- 腫れの最小直径と最大直径を測定します（存在する場合）。
- で提供されるグレードに従って、注射部位の痛み（存在する場合）を評価します セクション8.2.2.2 。
- で提供されるグレードに従って、全身イベント（存在する場合）を評価します セクション8.2.2.3。
- 反応に関連する他の所見を評価し、必要に応じてCRFのAEページに記録します 。

調査員または許可された被指名人は、CRFの予定外の訪問評価ページに記入します。

8.13。COVID-19サーベイランス（すべての参加者）

参加者が以下のいずれかを経験した場合（認識された病因または臨床的重要性に関係なく）、参加者はサイトに連絡するように指示されます すぐに また、確認された場合は、できるだけ早く、最適には症状の発症から3日以内（および症状の解消後遅くとも4日）に対面または遠隔医療の訪問に参加します。ご了承ください：

- 以前のすべての症状が解消されてから4日以内に新しい症状が報告された場合、それらは1つの病気の一部と見なされ、2回目の病気の診察は必要ありません。
- 参加者が研究の初期にSARS-CoV-2検査で陽性であったとしても、潜在的なCOVID-19症状の監視は継続されるべきです。

各ワクチン接種後7日間、特定の全身性イベント（すなわち、発熱、悪寒、新たなまたは増加した筋肉痛、下痢、嘔吐）と重複する潜在的なCOVID-19症状は、治験責任医師

意見では、臨床像はワクチンの反応原性よりもCOVID-19感染の可能性を示しています。研究者の意見では、症状がワクチンの反応原性である可能性が高いと考えられるが、参加者はそれらがSARS-CoV-2陰性であることを証明する必要がある場合、ローカルSARS-CoV-2テストを実行できます。、症状は潜在的なCOVID-19疾患として記録する必要があります。そうでない場合は、症状をAEとして記録する必要があります（反応原性の電子日記にすでに記録されている場合を除く）。

参加者は、アプリケーションを介してCOVID-19病気の電子日記を利用できます（を参照）セクション8.14）プロビジョニングされたデバイスまたは参加者自身の個人用デバイスにインストールして、症状を報告するように促します。これは、参加者の日常的な医療に代わるものではないことに注意してください。したがって、参加者は、必要に応じて、通常のプロバイダーにケアを求めるように奨励されるべきです。

- COVID-19の診断;
- 熱;
- 新規または増加した咳;
- 新規または増加した息切れ;
- 寒気;
- 新規または増加した筋肉痛;
- 味覚/嗅覚の新たな喪失;
- 喉の痛み;
- 下痢;
- 嘔吐。

8.13.1。潜在的なCOVID-19の病気の訪問:(潜在的なCOVID-19の病気の発症後3日以内に最適）

この訪問は、対面または遠隔医療訪問として実施される場合があります。遠隔医療訪問には、電気通信技術を介した医療情報とサービスの共有が含まれます
（例：音声、ビデオ、ビデオ会議ソフトウェア）リモートで、参加者と調査員が臨床ケアの側面について通信できるようにします。

参加者のCOVID-19感染症は時間の経過とともに進行する可能性があるため、次の情報を入手するには複数の連絡先が必要になる場合があります。

- に記載されているように、必要に応じてAEを記録します。 セクション8.3 。注：臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19疾患は、AEとして記録されるべきではありません。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1
参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 訪問が直接行われる場合は、鼻（中程度のタービネート）綿棒（現場スタッフが収集）を入手してください。あるいは、遠隔医療によって実施される場合は、参加者に鼻（中程度のタービネート）綿棒を自己収集し、中央研究所での評価のために出荷するように指示します。
- COVID-19関連の標準治療の臨床および検査情報を収集します。これには以下が含まれますが、これらに限定されません。
  - を含む症状と徴候
    - 重度の全身性疾患を示す安静時の臨床徴候（RR≥30呼吸/分、HR≥125拍/分、SpO_2海面の室内空気、またはPaOで≤93%$_2$/FiO_2< 300 mm Hg）
    - ショックの証拠（SBP <90 mm Hg、DBP <60 mm Hg、または昇圧剤が必要）
    - 重大な急性腎機能障害、肝機能障害、または神経機能障害
    - 呼吸不全（高流量酸素、非侵襲的換気、機械的換気、またはECMOが必要であると定義されています）
  - 臨床診断
  - 地元の研究所のSARS-CoV-2検査結果。何らかの理由でローカルSARS-CoV-2検査を繰り返すことが日常業務である場合は、鼻腔（中程度のタービネート）スワブも繰り返し入手し、中央研究所での評価のために出荷する必要があることに注意してください。

- 完全な血球数
- 血液化学、特にクレアチニン、尿素、肝機能検査、およびC反応性タンパク質
- 神経学的機能障害を記録するための画像診断結果（CTまたはMRIスキャンなど）
- ヘルスケアの連絡先の数と種類。入院期間とICU滞在
- 死

- 参加者が回復したら、COVID-19回復期の可能性のある訪問に戻るように参加者の予定を立てます。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。

8.13.2。潜在的なCOVID-19回復期の訪問：（潜在的なCOVID-19の病気の訪問から28〜35日後）

- に記載されているように、必要に応じてAEを記録します。 セクション8.3 。注：臨床エンドポイントの定義と一致する潜在的なCOVID-19疾患は、AEとして記録されるべきではありません。これらのデータは、予想されるエンドポイントであるため、CRFの関連ページでのみ有効性評価データとして取得されます。
- で指定されている禁止薬の詳細を記録する セクション6.5.1 参加者の臨床ケアに必要な場合に参加者が受け取ります。
- 免疫原性検査のために血液サンプル（16歳以上の参加者の場合は約20 mL、12〜15歳の層の参加者の場合は約10 mL）を収集します。
- COVID-19関連の臨床および検査情報を収集/更新します（詳細は セクション8.13.1 ）。
- ソースドキュメントを完成させます。
- 調査員または認定された被指名人がCRFを完了します。
- に記載されているように、採血後48時間以内に発生したAEを記録します。 セクション8.3 。

8.14。コミュニケーションとテクノロジーの使用

予定された研究訪問以外に病気のイベントを報告する必要があるこの性質の研究では、研究サイトと参加者またはその参加者との間のコミュニケーションが不可欠です。

エンドポイントイベントを見逃さないように、必要に応じて親/法定後見人が維持されます。この研究では、個々の参加者に合わせたさまざまな方法を採用して、コミュニケーションが維持され、研究情報が安全に送信されるようにします。研究アプリケーションなどの適切な技術を使用して、必要に応じて参加者またはその親/法定後見人と研究サイトのスタッフとの間のコミュニケーション経路が確立されます。参加者またはその親/法定後見人は、必要に応じて、自分のデバイスを利用してこのテクノロジーにアクセスしたり、スポンサーが提供するデバイスを使用したりできる場合があります。従来の電話通信方法も利用できるようになります。テクノロジーソリューションは、次のことを容易にする可能性があります。

- 参加者またはその親/法定後見人の能力を含め、必要に応じて調査員と連絡を取り、参加者が潜在的なCOVID-19疾患（COVID-19疾患）を表す可能性のある症状を経験したかどうかを報告する電子日記;を参照してください セクション8.13）。
- 参加者が入院した場合のアラート。
- リマインダーにアクセスします。
- 研究チームからの感謝と励ましのメッセージ。
- 局所反応と全身イベントを記録するためのプラットフォーム（反応原性電子日記）- 見る セクション8.2.2。

参加者またはその親/法定後見人が、必要に応じて、反応原性またはCOVID-19疾患の電子日記を積極的に記入していない場合、調査員または被指名人は、参加者またはその親に連絡する必要があります（s）/法定後見人、必要に応じて、理由を確認し、見逃したイベントの詳細を取得します。

8.15。SARS-CoV-2 NAATは、訪問1と2、およびCOVID-19の病気の可能性のある訪問の結果です。

SARS-CoV-2 NAATの鼻（中程度のタービネート）スワブは、次の場所で入手できます。

- 訪問1および2：参加者が有効性分析に含まれるかどうかを決定する過去のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がない人（目的に応じて、2回目の投与を受けてから7日または14日まで）。
- 潜在的なCOVID-19の病気の訪問：参加者が経験した症状がCOVID-19の症例定義を満たしているかどうかを判断すること。

研究所が生成したVisit1およびVisit2スワブからの肯定的な結果、および病気の訪問スワブからのすべての結果は、利用可能になるとサイトに提供されますが、これはリアルタイムではなく、直接的な臨床ケアに依存することはできません。。したがって、参加者は、潜在的なCOVID-19症状を示した場合、またはその他の場合に、認可された臨床検査室でプライマリヘルスケアプロバイダーを通じて追加の検査を求めるように指示されるべきです。

肯定的な結果を受け取り、確認テストが行 われるまで予防措置を講じるかどうかについてカウンセリングを受けました。

訪問2の前にSARS-CoV-2NAATの結果が陽性であった参加者は、次のように扱われる必要があります。

- 訪問1または訪問1と訪問2の間のいずれかの時点で症状のない陽性SARS-CoV-2テスト。無症候性の参加者での陽性テストは除外基準5を満たしていません。したがって、予防接種2は通常どおり続行する必要があります。

- 確認されたCOVID-19（すなわち、症状およびSARS-CoV-2検査陽性）：これは除外基準5を満たしています。したがって、ワクチン接種2を行うべきではありませんが、参加者は研究に留まる必要があります。

9.統計上の考慮事項

この調査で収集されたデータの要約および統計分析の方法論は、ここで説明され、スポンサーによって維持される統計分析計画（SAP）でさらに詳しく説明されます。SAPは、必要に応じてプロトコルで概説されている内容を変更する場合があります。ただし、主要エンドポイントの定義またはその分析の主要な変更は、プロトコルの修正にも反映されます。

9.1。推定値と統計的仮説

9.1.1。見積もり

各プライマリ、セカンダリ、およびターシャリ/探索目標に対応する推定値は、次の表に記載されています。 セクション3 。

主要な安全性の客観的評価では、欠落している反応原性の電子日誌データは帰属されません。欠落しているAE日付は、ファイザーの安全規則に従って帰属されます。その他の欠落している情報は、安全性分析に組み込まれません。

免疫原性の目的を評価するための推定値は、免疫原性の評価可能な集団に基づいています（セクション9.3）。これらの推定値は、参加者が指示に従って研究スケジュールとプロトコル要件に従うという仮定の設定でのワクチン効果を推定します。欠落している抗体の結果は帰属されません。LLOQを下回る免疫原性の結果は、分析では0.5×LLOQに設定されます。これは、アッセイ特性に関する追加データが利用可能になったら調整できます。

有効性の目的を評価するための推定値は、有効性について評価可能な母集団に基づいています（セクション9.3）。これらの推定値は、参加者が指示に従って研究スケジュールとプロトコル要件に従うという仮定の設定でのワクチン効果を推定します。さらに、VEは、利用可能なすべての有効性集団によっても分析されます。欠落している検査結果は一次分析に代入されませんが、有効性エンドポイントの欠落データの代入は感度分析として実行される場合があります。

9.1.2。統計的仮説

9.1.2.1。有効性に関する統計的仮説評価

研究のフェーズ2/3には、VEを評価する2つの主要な有効性エンドポイントがあります。これはVE＝100×（1 – IRR）として定義されます。IRRは、ワクチングループで最初に確認されたCOVID-19の病気の割合と、プラセボグループの対応する病気の割合の比率として計算されます。フェーズ2/3では、VEの評価はVEの事後確率に基づいて行われます。 $_1$> 30%およびVE $_2$> 30%。VE $_1$ ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者の確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2のVE、およびVEを表します $_2$ ワクチン接種後のすべての参加者で確認されたCOVID-19に対する予防的BNT162b2のVEを表します。

複数の確認されたケースを持つ参加者の場合、最初のケースのみがVEに貢献します
各仮説の計算。VE $_1$ およびVE $_2$ 全体的なタイプIのエラーを2.5%の望ましいレベルに制御するために、順次評価されます。十分な場合はVEが示されます
いずれかのVEの証拠（事後確率） $_1$> 30%または両方のVE $_1$ およびVE $_2$ > 30%です。一次分析の評価は、ベイズモデルを使用した事後確率に基づいて行われます。

9.1.2.2。免疫原性の統計的仮説評価

研究のフェーズ3部分の副次的な目的の1つは、12～15歳の参加者の予防的BNT162b2に対する免疫応答の非劣性を、用量2の1か月後の16～25歳の参加者の応答と比較して評価することです。 。（用量2）評価可能な免疫原性集団は、次の仮説検定に使用されます
。

H_0: ln（μ $_2$） – ln（μ $_1$） ≤ln（0.67）

ここで、ln（0.67）は非劣性の1.5倍のマージンに対応し、ln（μ2）とln（μ1）は、12～15歳のBNT162b2レシピエントからのSARS-CoV-2中和力価の幾何平均の自然対数です。それぞれ、投与2の1か月後に測定された16～25歳。GMRの95%CIの下限（12～15歳から16～25歳）が> 0.67の場合、非劣性目標満たされています。

9.2。サンプルサイズの決定

研究のフェーズ1の研究サンプルサイズは、統計的仮説検定に基づいていません。フェーズ1は、グループごとに15人の参加者（12人が能動ワクチンを受け取り、3人がプラセボを受け取るように4：1のランダム化比率）で構成されます。合計195人の参加者に対応する13のワクチングループが研究されています。

フェーズ2/3の場合、治験薬の2回目の投与後の真のVEが60%であると仮定すると、最初に確認されたCOVID-19の病気の合計約164例が、90%の力で真のVE> 30%を高い確率で結論付けることができます。 、IAでの有効性のために早期停止を可能にします。これは、グループごとに17,600人の評価可能な参加者で達成されます。
21,999人のワクチンレシピエントがプラセボと1：1の比率でランダム化され、合計サンプルサイズは
43,998、プラセボグループで年間1.3%の疾病率、6か月以内に164の最初の主要エンドポイント症例の発生、および参加者の20%が

価値がないか、SARS-CoV-2による以前の感染の血清学的証拠があり、さらなる感染の影響を受けない可能性があります。パンデミックの進展によっては、COVID-19の発病率がはるかに高くなる可能性があります。その場合、発生はより迅速になり、研究の主要評価項目をより早く評価できるようになります。フェーズ2/3に登録された参加者の総数は、登録時のCOVID-19の発生率、真の基礎となるVE、および有効性または無益性の潜在的な早期停止によって異なる場合があります。

フェーズ3では、約2000人の参加者が12〜15歳になると予想されます。非劣性評価の免疫原性サブセットとして、2つの年齢グループ（12〜15歳および16〜25歳）のそれぞれについて250人の参加者のランダムサンプルが選択されます。以下の検出力分析で想定される標準偏差と観測されたGMTの差を使用すると、年齢グループごとに200人の評価可能な参加者（または250人のワクチン接種者）のサンプルサイズは、90.8%の検出力を提供し、16〜25〜25歳の青年の非劣性を宣言します。中和抗体GMRに関しては、2回目の投与から1か月後の1歳（表4を参照）。

表4。　非劣性評価のための検出力分析

基準	標準偏差（ログ値）[a]	想定観測されたGMT違い（ログ規模）	の数評価可能あたりの参加者年齢層	力[b]
95%の下限GMRのCI（12-15 / 16-25）> 0.67	0.623	-0.2	200	90.8%

略語：GMR =幾何平均比。

a。参照：投与2の1か月後、BNT162b2（30 µg）、18〜55歳の年齢層（C4591001フェーズ1、N = 12）。標準偏差をより正確に推定するための追加情報が利用可能になった場合、計算が更新される場合があります。

b。0.05アルファレベル（両面）。

安全性の結果について、表5は、さまざまなサンプルサイズで、特定のAEの特定の真のイベント率に対して少なくとも1つのAEが観察される確率を示しています。たとえば、真のAE率が10%で、ワクチングループに12人の参加者がいる場合、少なくとも1つのAEが観察される確率は72%です。

表5。　異なるサンプルサイズで仮定された真のイベント率による少なくとも1 AEの観測の確率

想定 真のイベント のレート AE	N = 12	N = 45	N = 180	N = 1000	N = 3000	N = 6000	N = 9000	N = 15000
0.01%	0.00	0.00	0.02	0.10	0.26	0.45	0.59	0.78
0.02%	0.00	0.01	0.04	0.18	0.45	0.70	0.83	0.95
0.04%	0.00	0.02	0.07	0.33	0.70	0.91	0.97	> 0.99
0.06%	0.01	0.03	0.10	0.45	0.83	0.97	0.99	> 0.99
0.08%	0.01	0.04	0.13	0.55	0.91	0.99	0.99	> 0.99
0.10%	0.01	0.04	0.16	0.63	0.95	0.99	0.99	> 0.99
0.15%	0.02	0.07	0.24	0.78	0.99	0.99	> 0.99	> 0.99
0.20%	0.02	0.09	0.30	0.86	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.25%	0.03	0.11	0.36	0.92	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.30%	0.04	0.13	0.42	0.95	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.35%	0.04	0.15	0.47	0.97	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
0.50%	0.06	0.20	0.59	0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
1.00%	0.11	0.36	0.84	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
2.00%	0.22	0.60	0.97	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
3.00%	0.31	0.75	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
5.00%	0.46	0.90	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
7.00%	0.58	0.96	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99
10.00%	0.72	0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99	> 0.99

注：N =サンプルの数。

9.3。分析セット

分析の目的で、次の母集団が定義されています。

人口	説明
登録済み	署名されたICDを持っているすべての参加者。
ランダム化	IWRシステムでランダム化番号が割り当てられているすべての参加者。
評価可能な用量1 免疫原性	フェーズ1の場合のみ、初回投与時にランダムに割り当てられたワクチンを投与されたすべての適格なランダム化参加者は、少なくとも1人の有効で確定的です。 投与1後の免疫原性の結果は、投与1後の適切なウィンドウ内で採血され、臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱はありません。事前定義されたウィンドウ内でラ
評価可能な用量2 免疫原性	ンダムに割り当てられたワクチンを2回投与され、2回目の投与後に少なくとも1回の有効で確定的な免疫原性の結果が得られ、2回目の投与後に適切なウィンドウ内で採血された、適格なランダム化参加者全員臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱。

人口	説明
用量1すべて利用可能 免疫原性	フェーズ1の場合のみ：少なくとも1回の試験介入を受け、少なくとも1回の有効で決定的な免疫原性の結果を投与1の後、投与2の前に受けたすべてのランダム化された参加者。
用量2すべて利用可能 免疫原性	研究介入の少なくとも1回の投与を受け、投与2後に少なくとも1回の有効で決定的な免疫原性の結果が得られたすべてのランダム化された参加者。
評価可能な有効性	事前定義されたウィンドウ内でランダム化されたすべてのワクチン接種を受け、臨床医によって決定された他の重要なプロトコルの逸脱がない、すべての適格なランダム化された参加者。
利用可能なすべての有効性	1.少なくとも1回のワクチン接種を受けたすべてのランダム化された参加者。 2.2回のワクチン接種を完了したすべてのランダム化された参加者。
安全性	研究介入の少なくとも1回の投与を受けるすべてのランダム化された参加者。

9.4。統計分析

SAPは、で計画されている分析のデータベースをロックする前に開発および完成されます。 セクション9.5.1 。分析に含まれる参加者の母集団と、欠落している、使用されていない、偽のデータを説明するための手順について説明します。このセクションでは、プライマリ、セカンダリ、およびターシャリ/探索的エンドポイントの計画された統計分析の概要を示します。

9.4.1。免疫原性分析

免疫原性のサンプルは、すべての参加者のために抽出されます。免疫原性分析は、目的に応じて、適切なサイズのサンプルのサブセットからの結果に基づいて行われます。

免疫原性の結果の統計分析は、主に、以下で定義されている評価可能な免疫原性集団に基づいています。 セクション9.3 。ベースライン後のSARS-CoV-2検査結果が陽性となった後の血清学データは、評価可能な免疫原性集団に基づく分析には含まれません。

すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。

終点	統計分析方法
二次 免疫原性	**SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの幾何平均力価/濃度（GMT / GMC）** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、GMT / GMCおよび両面95%CIが、ワクチン接種前および以下の各グループ内の各治験薬に提供されます。時点： •• フェーズ1：投与1の7日後と21日後。投与2の7日後および14日後および1、6、12および24か月後 幾何平均は、対数変換を行った後のアッセイ結果の平均として計算され、平均を指数化して元のスケールで結果を表します。両側95%CIは、濃度/力価の自然対数変換を行い、t分布を参照して95%CIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。 **SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルのGMFR** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルについては、GMFRおよび両面95%CIが、以下の各時点で各グループ内の各治験薬に提供されます。 •• フェーズ1：投与1の7日後と21日後。投与2後7日および14日および1、6、12、および24か月 GMFRは、初回投与前およびワクチン接種後の時点で値が欠落していない参加者に限定されます。GMFRは、対数変換されたアッセイ結果（後の時点–前の時点）の差の平均として計算され、平均を指数化します。関連する両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差についてスチューデントのt分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。 **参加者の割合 ≥ SARS-CoV-2の4倍の上昇 中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベル** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、

終点	統計分析方法
	以下の各時点で、各グループ内の各治験薬について、4倍以上の上昇を示す参加者が提供されます。 •• フェーズ1：投与1の7日後と21日後。投与2後7日および14日および1、6、12、および24か月 CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。 **S1結合IgGレベルおよびRBD結合IgGレベルに対するSARS-CoV-2中和力価のGMR** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、GMRおよび両面95%CIは、次の各時点で各グループ内の各治験薬に提供されます。 •• フェーズ1：投与1の7日後と21日後。投与2後7日および14日および1、6、12、および24か月 GMRは、各時点でSARS-CoV-2中和力価とS1結合IgGレベル/ RBD結合IgGレベルの両方の値が欠落していない参加者に限定されます。GMRは、対数変換されたアッセイ結果の差の平均として計算され（たとえば、SARS-CoV-2中和力価から各参加者のS1結合IgGレベルを引いたもの）、平均を指数化します。両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差についてスチューデントのt分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。 すべての免疫原性エンドポイントについて、分析は用量1および用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。
二次 免疫原性 （非劣性 12～15年血清学的 と比較して	**12～15歳から16～25歳の参加者におけるSARS-CoV-2中和力価のGMR** またはウイルス学的証拠のない参加者（年齢層まで） 過去のSARS-CoV-2の2回目の投与を受けてから1か月後） 感染症、12～15歳の参加者から16～25歳の参加者のSARS-CoV-2中和力価のGMRおよび

終点	統計分析方法
16〜25歳の両側95%CIは、グループの用量2の1か月後に提供されます）	非劣性評価。 GMRとその両側95%CIは、スチューデントのt分布に基づいて力価の自然対数スケールで平均とCIの差を計算し、結果を指数化することによって導出されます。自然対数スケールでの平均の差は、12〜15年から16〜25年を引いたものになります。GMRの両側95%CIの下限が0.67より大きい場合、非劣性が宣言されます。 この分析は、用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。必要に応じて、用量2のすべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析を行うことができます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。
探索的 免疫原性	**SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの幾何平均力価/濃度（GMT / GMC）** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルの場合、GMT / GMCおよび両面95%CIが、ワクチン接種前および以下の各グループ内の各治験薬に提供されます。フェーズ2/3の時点： •• ワクチン接種前のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者におけるワクチン接種完了後1、6、12、および24か月 幾何平均は、対数変換を行った後のアッセイ結果の平均として計算され、平均を指数化して元のスケールで結果を表します。両側95%CIは、濃度/力価の自然対数変換を行い、t分布を参照して95%CIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。 **SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルのGMFR** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、およびRBD結合IgGレベルについては、フェーズの次の各時点で、各グループ内の各治験薬にGMFRおよび両面95%CIが提供されます。 2/3：

終点	統計分析方法
	•• ワクチン接種前のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者におけるワクチン接種完了後1、6、12、および24か月 GMFRは、初回投与前およびワクチン接種後の時点で値が欠落していない参加者に限定されます。GMFRは、対数変換されたアッセイ結果（後の時点–前の時点）の差の平均として計算され、平均を指数化します。関連する両側CIは、対数変換されたアッセイ結果の平均差についてスチューデントのt分布を使用してCIを計算し、信頼限界を指数化することによって取得されます。 **抗体レベルの参加者の割合 ≥ SARS-CoV-2血清学的パラメーターの事前定義されたしきい値** SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベルおよび/またはRBD結合IgGレベル、N結合抗体、およびNAATによるSARS-CoV-2検出の場合、参加者の割合（および両側95%CI）抗体レベルが事前定義されたしきい値以上の場合、ベースライン時およびフェーズ2/3の次の各時点で、各グループ内の各治験薬に提供されます。 •• ワクチン接種前のSARS-CoV-2感染の血清学的またはウイルス学的証拠がある場合とない場合の参加者におけるワクチン接種完了後1、6、12、および24か月 CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。 **データが利用可能な時点でのN結合抗体に対するSARS-CoV-2に対する免疫応答（非S）の参加者の割合** CIの計算には、Clopper-Pearsonメソッドが使用されます。 すべての免疫原性エンドポイントについて、分析は用量1および用量2の評価可能な免疫原性集団に基づいて行われます。すべての利用可能な免疫原性集団と評価可能な免疫原性集団との間にサンプルサイズに十分な差がある場合、すべての利用可能な免疫原性集団に基づいて追加の分析が実行されます。参加者は、無作為化されたワクチングループに従って要約されます。欠落している血清学データは帰属されません。

終点	統計分析方法
	免疫原性の結果のためのRCDC 経験的RCDCは、SARS-CoV-2中和力価、S1結合IgGレベル、および用量1後および用量2後のRBD結合IgGレベルに提供されます。

9.4.2。有効性分析

評価可能な有効性母集団は、すべての有効性分析の主要な分析母集団になります。利用可能なすべての有効性母集団に基づく追加の分析が実行されます。

終点	統計分析方法
一次有効性	**能動ワクチン群とプラセボ群の感染の証拠がない参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与後7日からの確認されたCOVID-19疾患の比率（2回目の投与を受けてから7日前）** VEは100×（1 – IRR）で推定されます。ここで、IRRは、7日からのプラセボグループの対応する疾患率に対する、能動ワクチングループの1000人年のフォローアップあたりの確認されたCOVID-19疾患の計算された比率です。 2回目の投与後。VEは、ベータ二項モデルを使用して分析されます。 上記の目的が達成された後、2番目の主要エンドポイントは以下のように評価されます。 **能動ワクチン群の感染の証拠がある場合とない場合（2回目の投与を受けてから7日前）の参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与後7日から確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループ** VEは100×（1 – IRR）で推定されます。ここで、IRRは、7日からのプラセボグループの対応する疾患率に対する、能動ワクチングループの1000人年のフォローアップあたりの確認されたCOVID-19疾患の計算された比率です。 2回目の投与後。VEは、ベータ二項モデルを使用して分析されます。 最初の主要な客観的評価の有効性分析は、ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者に基づいて行われ、評価可能な有効性母集団とすべての利用可能な有効性母集団に含まれます。

終点	統計分析方法
	2番目の主要な客観的評価の有効性分析は、評価可能な有効性母集団および利用可能なすべての有効性母集団に含まれるすべての参加者に基づいて行われます。 主要評価項目の分析では、不足している有効性データは帰属されません。感度分析は、MARを仮定して欠測値を代入することによって実行されます。欠落している有効性エンドポイントは、完全条件付き仕様法を使用して予測された確率に基づいて帰属される場合があります。MARの仮定のない他の代入方法を検討することができます。詳細はSAPで提供されます。
二次	**最初：能動ワクチン群の感染の証拠がない参加者（2回目の投与を受けてから14日前）の1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与から14日後の確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループ** **2番目：能動ワクチン群の感染の証拠がある場合とない場合（2回目の投与を受けてから14日前）の参加者における1000人年の追跡調査あたりの2回目の投与から14日後の確認されたCOVID-19疾患の比率プラセボグループへ** **3番目と4番目：感染の証拠がない参加者の1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与の7日後と14日後から確認された重度のCOVID-19疾患の比率（受信後7日または14日前）プラセボグループへの能動ワクチングループの2回目の投与）** **5番目と6番目：感染の証拠がある場合とない場合の参加者における1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与の7日後と14日後から確認された重度のCOVID-19疾患の比率（受領後7日または14日前）プラセボグループへの能動ワクチングループの2回目の投与の）** これらの二次有効性目標は、一次目標が達成された後、上記で指定された順序で順番に評価されます。分析は、評価可能な有効性母集団と利用可能なすべての有効性母集団に基づいて行われます。一次有効性エンドポイントに使用される分析方法は、上記の二次有効性エンドポイントの分析に適用されます。 以下の二次有効性エンドポイントは、95%CIで記述的に評価されます。 **確認されたCOVID-19の病気の比率（CDCで定義された症状による）7日後と14日後**

終点	統計分析方法
	プラセボ群への能動ワクチン群の感染の証拠のない参加者における1000人年のフォローアップあたりの2回目の投与（2回目の投与を受けてから7日または14日前） **感染の証拠がある場合とない場合（7日前またはプラセボ群への能動ワクチン群の2回目の投与を受けてから14日後）** VE＝100×（1 – IRR）は、2回目の投与から7日後または14日後から、CDCで定義された症状に従ってCOVID-19の病気が確認された状態で推定されます。VEの両側95%CIは、Agrestiによって説明されているClopper-Pearson法を使用して導出されます。 9 不足している有効性データは帰属されません。

9.4.3。安全性分析

終点	統計分析方法
プライマリ	記述統計は、各用量およびワクチングループの各反応原性エンドポイントについて提供されます。各ワクチン接種後の1日目から7日目までの局所反応と全身イベントは、重症度ごとに、そして重症度レベル全体で累積的に提示されます。記述統計量には、示されたエンドポイントと関連するClopper-Pearson 95%CIを持つ参加者の数と割合が含まれます。 フェーズ1では、ベースラインと用量1の1〜7日後の血液学および化学検査室評価の段階的変化を含む、用量1の1日後および7日後および用量2の7日後の異常な血液学および化学検査値の記述統計が提供されます。 、および用量2の前および用量2の7日後。記述統計には、示されたエンドポイントおよび関連するClopper-Pearson両面95%CIを持つ参加者の数と割合が含まれます。 AEは、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）の用語に従って分類されます。フェーズ2/3でAEを要約するために、3層アプローチが使用されます。このアプローチでは、AEは3つの層のうちの1つに分類されます。（1）層1のイベントは、臨床的に重要な事前に指定されたイベントであり、製品の安全性のリストで識別されます。

終点	統計分析方法
	レビュー計画;（2）Tier 2イベントは、Tier 1ではないが、「比較的一般的」と見なされるイベントです。MedDRAの優先用語は、イベントを報告している少なくとも1つのワクチングループの参加者の少なくとも1%がいる場合、Tier2イベントとして定義されます。（3）Tier 3イベントは、Tier1イベントでもTier2イベントでもないイベントです。Tier1とTier2の両方のイベントについて、MiettinenとNurminenの方法に基づいてイベントを報告した参加者の割合におけるワクチングループとプラセボグループの違いの両側95%CI 10 提供されます。さらに、Tier 1イベントの場合、同じ検定統計量に基づいて、検定統計量が漸近的に正規分布しているという仮定の下で、イベントを報告する参加者の割合のグループ間の差について、漸近的なp値も表示されます。 記述統計量（カウント、パーセンテージ、および関連するClopper-Pearson 95%CI）は、各ワクチングループのAEイベントについて提供されます。 SAEはMedDRAの用語に従って分類されます。各ワクチングループには、最後の投与から1〜6か月後のSAEのカウント、パーセンテージ、および関連するClopper-Pearson 95%CIが提供されます。 安全性分析は、安全性集団に基づいています。参加者は、実際に受け取った治験薬に応じてワクチングループごとに要約されます。欠落している反応原性の電子日記データは帰属されません。欠落しているAE日付は、ファイザーの安全規則に従って処理されます。
二次	該当なし（N / A）
探索的	該当なし

9.4.4。その他の分析

（GMFRA対GMFRB）および（GMFRA対GMFRC）の比率を調べることができます。ここで、GMFR Aは、ワクチン接種後の時点でのSARS-CoV-2中和力価と対応する力価の比の幾何平均です。ワクチン接種前の時点で、GFMR Bは、ワクチン接種前の時点での対応するIgGレベルに対するワクチン接種後の時点でのS1結合IgGレベルの比率の幾何平均であり、GMFR Cは、ワクチン接種前の時点での比率の幾何平均です。ワクチン接種後の時点でのRBD結合IgGレベルは、ワクチン接種前の時点での対応する抗体レベルになります。

安定したHIV疾患が確認された個人の安全性データと免疫原性の結果を説明的に要約します。さらに、この参加者グループに十分な数のCOVID-19症例がある場合、VEを評価することができます。

「プロセス1」と「プロセス2」の各ロットを製造することによって生成された研究介入でワクチン接種された16〜55歳の個人の安全性と免疫原性の結果を説明的に要約します。「プロセス1」の製造によって生成された研究介入のワクチン接種を受けた参加者からの250人の参加者のランダムサンプルが、分析のためにランダムに選択されます。

9.5。中間分析

これはフェーズ1中のスポンサーの非盲検試験であるため、スポンサーは、安全性評価、用量漸増決定の促進、および/または臨床開発の支援を目的として、試験の過程でデータの非盲検レビューを実施する場合があります。

フェーズ2/3の間に、少なくとも32、62、92、および120のケースが発生した後、4つのIAが非盲検の統計チームによって実行されるように計画されました。ただし、運用上の理由から、最初に計画されたIAは実行されませんでした。その結果、少なくとも62、92、および120のケースが発生した後、3つのIAが実行されるように計画されています。これらのIAでは、最初の主要エンドポイントに関する無益性とVEが次のように評価されます。

- 最初の主な目的のVEが評価されます。最初の主要な研究目的が達成されれば、圧倒的な有効性が宣言されます。中間分析での成功の基準は、現在の症例数での事後確率（つまり、P [VE> 30%| data]）に基づいています。事後確率が成功しきい値よりも高い場合、圧倒的な有効性が宣言されます。各中間分析の成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを2.5%で保護するように調整されます。各中間分析での成功しきい値または境界計算に関する追加の詳細は、SAPで提供されます。

- 最終分析または研究の成功で予測される成功の確率が5%未満の場合、研究は利益の欠如（無益）のために停止します。事後予測POSは、ベータ二項モデルを使用して計算されます。無駄の評価は最初の主要エンドポイントに対して実行され、無駄の境界は、スポンサーによるその後のプログラム関連の決定を反映するために変更される場合があります。

- 有効性と無益性の境界は、拘束力のない方法で適用されます。

ベイジアンアプローチでは、未知のワクチン効果の可能な値について事前分布を指定する必要があり、それによってその値の不確実性が考慮されます。θ=（1-VE）/（2-VE）の場合、最小限の情報を提供するベータ事前確率であるベータ（0.700102、1）が提案されます。事前分布は、悲観的と見なすことができるθ= 0.4118（VE = 30%）を中心としています。前者はかなりの不確実性を許容します。θの95%間隔は（0.005、0.964）であり、VEの対応する95%間隔は（-26.2、0.995）です。

表6は、たとえば、ワクチン接種前に感染の証拠がない参加者で32、62、92、および120例の発生後にIAが実施された場合の、有効性と無益性の境界を示しています。最初のIAは実行されませんでしたが、中間（> 0.995）および最終（> 0.986）分析で成功（事後確率しきい値）を示すための統計的基準は変更されていないことに注意してください。同様に、無駄の境界は変更されません。

表6。　有効性と無益性のための中間分析計画と境界

分析	の数 ケース	成功基準 a	無駄の境界
		VE点推定（ケース分割）	VE点推定（ケース分割）
IA1	32	76.9%（6:26）	11.8%（15:17）
IA2	62	68.1%（15:47）	27.8%（26:36）
IA3	92	62.7%（25:67）	38.6%（35:57）
IA4	120	58.8%（35:85）	該当なし
最後の	164	52.3%（53：111）	

略語：IA =中間分析; N / A =該当なし。VE =ワクチン有効性。注：症例分割=ワクチン：プラセボ。

a。暫定的な有効性の主張：P（VE> 30%|データ）> 0.995; 最終分析での成功：P（VE> 30%| data）> 0.986。

追加の設計操作特性（ワクチングループで観察された症例数に基づく境界;ランダム化比が1：1のさまざまなVEを想定した場合の有効性と無益性の確率）を表7と表8に示します。 32、62、92、および120のケースと、164のケースでの最終分析。32件のIAは実行されませんでしたが、全体的なタイプIエラー（真のVE = 30%の場合の全体的な成功確率）は、最初に提案された成功/無益の境界で0.025に厳密に制御されます。

表7。　統計設計の動作特性：中間分析の成功または失敗の確率

ワクチン有効性（%）	中間分析1（合計ケース数= 32）		中間分析2（合計ケース数= 62）		中間分析3（合計ケース数= 92）		暫定分析4（総件数 = 120）
	確率 成功の（ケース ワクチン グループ≤6）	確率 失敗の（ケース ワクチン グループ≥15）	確率 成功の（ケース ワクチン グループ≤15）	確率 失敗の（ケース ワクチン グループ≥26）	確率 成功の（ケース ワクチン グループ≤25）	確率 失敗の（ケース ワクチン グループ≥35）	の確率 成功（ケース ワクチン グループ≤35）
30	0.006	0.315	0.003	0.231	0.002	0.239	0.002
50	0.054	0.078	0.051	0.056	0.063	0.103	0.075
60	0.150	0.021	0.160	0.010	0.175	0.019	0.160
70	0.368	0.003	0.310	<0.001	0.195	0.001	0.085
80	0.722	<0.001	0.238	<0.001	0.037	<0.001	0.003

表8。　統計設計の動作特性：最終分析および全体の成功の確率

ワクチン有効性（%）	最終分析（合計ケース数= 164）	全体的な成功確率
	成功の確率（ワクチンの場合 グループ≤53）	
30	0.007	0.021
50	0.196	0.439
60	0.220	0.866
70	0.036	> 0.999
80	<0.001	> 0.999

すべてのIAの後で成功も無益も宣言されていない場合、最終分析が実行され、7からの合計164の最初に確認された症例のうち、ワクチングループで観察された症例が53以下であれば、最初の主要な目的が達成されます。治験薬の2回目の接種から数日後。

最初の主要エンドポイントのみがIAで分析されます。最初の主要な目的が達成された場合、2番目の主要な目的は最終的な分析で評価されます。主な目的が達成された後、最初の6つの二次VEエンドポイント（感染の証拠のない参加者およびすべての参加者で2回目の投与の14日後に発生するCOVID-19が確認され、7日および14日から発生する重度のCOVID-19が確認されました感染の証拠がない参加者およびすべての参加者における2回目の投与後）は、主要なVEエンドポイントの評価に使用されたのと同じ方法により、記載された順序で順次評価されます。セカンダリVEエンドポイントの成功しきい値は、全体的なタイプIエラーを2.5%に制御するために適切に選択されます。詳細はSAPで提供されます。

9.5.1。分析のタイミング

統計分析は、以下のデータが利用可能になったときに実行されます。

- フェーズ1の用量2の約1か月後に、安全性と免疫原性の分析を完了します。
- フェーズ2に登録された最初の360人の参加者（有効ワクチンに180、プラセボに180、18〜55年と> 55〜85年の間で均等に層別化）からの用量2後7日までの安全性データおよび用量2後1か月までの免疫原性データ/ 3。
- フェーズ2/3に登録された少なくとも6000人の参加者（3000人が能動ワクチン、3000人がプラセボ）からの投与2後1か月までの安全性データ。規制目的で必要な場合は、安全性データの追加分析（より長いフォローアップおよび/または追加の参加者を伴う）を実施することができます。
- 少なくとも62、92、および120例の発生後の有効性、および少なくとも62および92例の発生後の無益性に関するIA。
- 用量2後1か月までの安全性データ、および用量2後1か月の16〜25歳の参加者と比較した12〜15歳の参加者のSARS-CoV-2中和力価の非劣性比較。
- 「プロセス1」および「プロセス2」材料の免疫原性および安全性の記述的分析、投与2の1か月後。
- フェーズ2/3のすべての参加者について、投与2の約6か月後に安全性と免疫原性の分析を完了します。
- 完全なデータが利用可能になった後、または研究の終了時に、完全な有効性と免疫原性の持続性の分析。

調査の進行中にフェーズ2/3データに対して実施されるすべての分析は、非盲検の統計チームによって実施されます。

9.6。データ監視委員会またはその他の独立した監視委員会

この調査では、IRC、DMC、および内部のケースレビューアのグループを使用します。IRCは調査チームから独立しており、内部メンバーのみが含まれます。DMCは調査チームから独立しており、外部メンバーのみが含まれます。IRCとDMCの憲章は、IRCとDMCの役割をより詳細に説明しています。

IRCの責任はフェーズ1のみであり、以下が含まれます。

- 18〜55歳のコホートで用量漸増を可能にするための安全性データのレビュー
- 停止規則が満たされた場合の安全性データのレビュー

- 安全性および/または免疫原性データのレビュー：
  - 65～85歳の参加者のグループに続行を許可する
  - フェーズ2/3に進むために、ワクチン候補/用量レベルを選択します。結合抗体レベルと中和力価の両方の結果、およびそれらの間の比率を含む、選択を裏付けるデータも、レビューのためにFDAに提出されます。
- この研究の過程で生成された利用可能な安全性および/または免疫原性データ、またはドイツで実施されたBioNTech研究をレビューして、以下を決定します。
  - グループを開始できないかどうか
  - グループを早期に終了できるかどうか
  - 記載されている最低用量未満の用量レベルで、または記載されている最低用量と最高用量の中間の用量レベルでグループを追加できるかどうか
- フェーズ1でNAATが確認したすべてのCOVID-19疾患の同時レビュー

DMCは、憲章に従って、研究参加者の安全性を継続的に監視する責任を負います。
これには以下が含まれますが、これらに限定されません。

- 予防接種スケジュールの完了後1か月までの関連するAEの同時レビュー
- 予防接種スケジュールの完了後6か月までのすべてのSAEの同時レビュー
- フェーズ1でNAATが確認したすべてのCOVID-19疾患の同時レビュー
- 計画されたIAの時点で、盲検化されていないチームから要求された場合は臨時で、ワクチン群とプラセボ群の間のCOVID-19および/または重度のCOVID-19の症例の不均衡についてCOVID-19の症例をレビューします。

調査の実施を変更するためにDMCが行った推奨事項は、最終決定のために適切なファイザーの担当者に転送されます。ファイザーは、安全性データの集計分析の要約を含む可能性のあるそのような決定を、必要に応じて規制当局に転送します。

3人の盲検化された症例レビューア（医学的に資格のあるファイザースタッフメンバー）が、すべての潜在的なCOVID-19病気イベントをレビューします。フェーズ2/3でNAATが確認した症例が、「重大な急性腎、肝、または神経機能障害」のみに基づいて重症と見なされる場合とそうでない場合は、盲検化されたデータが症例レビューアによってレビューされ、基準が満たされている; 多数意見が優先されます。

10.ドキュメントと操作上の考慮事項のサポート

10.1。付録1：規制、倫理、および研究の監視に関する考慮事項

10.1.1。規制および倫理上の考慮事項

この研究は、プロトコルと以下に従って実施されます。

- ヘルシンキ宣言およびCIOMS国際倫理ガイドラインを含む国際ガイドラインから導き出されたコンセンサス倫理原則。
- 該当するICHGCPガイドライン。
- 適用されるプライバシー法を含む、適用される法律および規制。

プロトコル、プロトコルの修正、ICD、SRSD、およびその他の関連ドキュメント（例：広告）は、調査を開始する前に、スポンサーによってレビューおよび承認され、調査員によってIRB / ECに提出され、IRB / ECによってレビューおよび承認される必要があります。

プロトコルの修正は、研究参加者への差し迫った危険を排除するために必要な変更を除いて、研究デザインに加えられた変更を実施する前にIRB / ECの承認を必要とします。

調査員は以下の責任を負います。

- IRB / ECによって確立された要件、ポリシー、および手順に従って、調査のステータスの要約をIRB / ECに毎年、またはより頻繁に提供する。
- IRB / EC手順で要求されるSAEまたはその他の重要な安全性の所見をIRB / ECに通知する。
- 現場での研究の実施を監視し、21 CFR、ICHガイドライン、IRB / EC、臨床研究に関する欧州規制536/2014（該当する場合）、およびその他すべての該当する地域規制の要件を順守します。

10.1.1.1。プロトコルまたはICHGCPの安全性の問題と重大な違反の報告

世界のいずれかの地域の該当する規制当局によって禁止または制限が課された場合（すなわち、臨床的保留）、または研究者が研究の利益とリスクの評価に影響を与える可能性のある新しい情報を知っている場合介入、ファイザーはすぐに通知する必要があります。

さらに、治験責任医師は、研究参加者を差し迫った危険から保護するために治験責任医師が講じた緊急の安全対策、および治験責任医師が気付いたこのプロトコルまたはICH GCPの重大な違反について直ちにファイザーに通知します。

10.1.2。インフォームドコンセントプロセス

調査員またはその代理人は、参加者またはその親/法定後見人に調査の性質を説明し、調査に関するすべての質問に回答します。参加者またはその親/法定後見人には、質問をしたり、裁判に参加するかどうかを決定したりするための十分な時間と機会を与える必要があります。

参加者は、参加が任意であることを通知する必要があります。参加者またはその親/法定後見人は、21 CFR 50の要件、地域の規制、ICHガイドライン、HIPAA要件（該当する場合）、およびIRB / ECまたは研究センターを満たすインフォームドコンセントの声明に署名する必要があります。

治験責任医師は、各治験参加者またはその親/法定後見人に、治験の性質と目的、治験に関連するデータの共有、およびリスクを含む参加に関連する可能性のあるリスクについて十分に通知する必要があります。参加者の個人データの処理に関連付けられています。

参加者は、自分の個人的な研究関連データが地域のデータ保護法に従ってスポンサーによって使用されることを通知する必要があります。開示のレベルも参加者に説明する必要があります。

参加者は、自分の医療記録が、臨床品質保証監査人またはスポンサーによって任命されたその他の許可された担当者、適切なIRB / ECメンバー、および規制当局の検査官によって検査される可能性があることを通知する必要があります。

調査員はさらに、各調査参加者またはその親/法定後見人が、自分の個人データにアクセスして修正し、自分の個人データの処理に関する同意を取り消す権利について完全に通知されていることを確認する必要があります。。

医療記録には、参加者が研究に登録する前に書面によるインフォームドコンセントが得られたという記述と、書面による同意が得られた日付が含まれている必要があります。インフォームドコンセントを取得する権限のある人は、ICDにも署名する必要があります。

参加者は、研究への参加中にICDの最新バージョンに再同意する必要があります。

ICDのコピーは、参加者またはその親/法定後見人に提供する必要があります。再審査を受けた参加者は、新しいICDに署名する必要があります。

地域の要件またはIRB / ECの決定によって禁止されていない限り、ICDには、オプションの追加調査のためのサンプルの使用に対処する別のセクションが含まれます。オプションの追加調査では、それ以上のサンプルを収集する必要はありません。治験責任医師または認定された被指名人は、各参加者に追加研究の目的を説明します。参加者は、自由に参加を拒否することができ、保管期間中はいつでも理由を問わず同意を取り消すことができると通知されます。

10.1.3。データ保護

すべての当事者は、参加者データの保護を確保するための組織的および技術的措置の実施に関する法律を含む、適用されるすべての法律を遵守します。

参加者の個人データは、暗号化された電子形式および/または紙の形式で調査サイトに保存され、許可された調査スタッフのみがアクセスできるように、パスワードで保護または施錠された部屋で保護されます。調査サイトは、災害時に個人データを確実に回復できるように、適切な技術的および組織的対策を実施します。潜在的な個人データ侵害が発生した場合、調査サイトは、個人データ侵害が実際に発生したかどうかを判断し、発生した場合は、法律で義務付けられている違反通知を提供する責任があります。

個人データの処理に関する参加者の権利と自由を保護するために、参加者には単一の参加者固有の数値コードが割り当てられます。スポンサーに転送される参加者のレコードまたはデータセットには、数値コードが含まれます。参加者名は転送されません。スポンサーに転送される他のすべての識別可能なデータは、この単一の参加者固有のコードによって識別されます。研究サイトは、研究に参加した参加者の機密リストを維持し、各参加者の数値コードを実際の身元および医療記録の身分証明書にリンクします。データ転送の場合、スポンサーは、臨床試験契約および適用されるプライバシー法に従って、参加者の個人データの機密性を保護します。

10.1.4。臨床試験データの普及

ファイザーは、適用される現地法に従って、www.clinicaltrials.gov（ClinicalTrials.gov）、EudraCT、www.pfizer.com、およびその他の公的レジストリに研究結果を掲載することにより、臨床研究結果を公に開示するというコミットメントを果たします。 /規則。さらに、ファイザーは、SOPに準拠した現地の法律/規制の要件外の調査結果を報告しています。

すべての場合において、研究結果はファイザーによって客観的、正確、バランスの取れた、完全な方法で報告され、研究の結果または研究が実施された国に関係なく報告されます。

<u>www.clinicaltrials.gov</u>

ファイザーは、研究が実施される地理的な場所に関係なく、製品の安全性および/または有効性を評価するファイザーが後援する介入研究（患者で実施）について、www.clinicaltrials.govに臨床試験結果を掲載しています。これらの結果は、米国の法律で定められた形式とタイムラインに従って投稿するために送信されます。

<u>EudraCT</u>

ファイザーは、EUの要件で定められた形式とタイムラインに従って、ファイザーが後援する介入研究のためにEudraCTに臨床試験結果を掲載しています。

<u>www.pfizer.com</u>

ファイザーは、ファイザーが後援する介入研究のために、公開開示の概要（個々の参加者を特定するために使用できるデータが削除されたCSRの概要）をwww.pfizer.comに投稿すると同時に、対応する調査結果をwww.clinicaltrialsに投稿します。 .gov。

販売承認パッケージ/提出物内の文書

ファイザーは、EMAのWebサイトへの臨床データの積極的な公開である欧州連合ポリシー0070に準拠しています。このポリシーのフェーズ1に基づく臨床データには、臨床概要、臨床要約、CSR、およびプロトコルとプロトコルの修正、サンプルCRF、および統計的手法を含む付録が含まれます。このポリシーのフェーズ2に基づく臨床データには、個々の参加者データの公開が含まれます。ポリシー0070は、それ以降、一元化された手順で提出された新しい販売承認申請に適用されます。
2015年1月1日、および2015年7月1日以降に集中化された手順を介して提出されたライン延長および新しい適応症の申請。

データ共有

ファイザーは、疾患、標的、または化合物クラスの科学的理解に貢献する「誠実な科学的研究
」の目的で、研究者に患者レベルのデータまたは完全なCSRへの安全なアクセスを提供します。ファイザーは、これらの試験からのデータを利用できるようにします
研究終了後24ヶ月。患者レベルのデータは、適用されるプライバシー法および規制に従って匿名化されます。CSRは、個人を特定できる情報を編集します。

データ要求は、提案された分析を実行するための適切な能力を備えた資格のある研究者から検討されます。研究チームには、医療統計学者を含める必要があります。商業的/競争的または法的な目的でアクセスを要求する個人を含む、重大な利益相反のある申請者にはデータが提供されません。

10.1.5。データ品質保証

研究に関連するすべての参加者データは、スポンサーまたは被指名人に電子的に送信されない限り、印刷または電子CRFに記録されます（例：検査データ）。調査員は、CRFに物理的または電子的に署名することにより、データ入力が正確で正しいことを確認する責任があります。

調査員は、CRFに入力された情報をサポートする正確な文書（ソースデータ）を維持する必要があります。

調査員は、CRFが暗号化された電子形式または紙形式、あるいはその両方で調査サイトに安全に保管され、許可されていない第三者によるアクセスを防ぐために、パスワードで保護または施錠された部屋で保護されていることを確認する必要があります。

調査員は、研究関連の監視、監査、IRB / ECレビュー、および規制当局の検査を許可し、ソースデータドキュメントへの直接アクセスを提供する必要があります。この検証は、研究の完了後にも発生する可能性があります。調査員が

また、監視訪問および可能な監査または検査の間、関連する担当者が対応可能であり、そのプロセスに十分な時間が費やされます。

戦略（たとえば、リスク管理と軽減戦略、分析的リスクベースの監視など、運用と品質におけるリスクベースのイニシアチブ）、方法、責任、および要件を説明する監視の詳細（コンプライアンス違反の問題の処理と監視手法（中央、リモート、またはオンサイトモニタリング）は、モニタリング計画で提供されます。

スポンサーまたは被指名人は、データの品質チェックを含む、この研究のデータ管理に責任があります。

調査モニターは、継続的なソースデータ検証を実行して、許可されたサイト担当者がCRFに入力したデータが正確、完全、およびソースドキュメントから検証可能であることを確認します。参加者の安全と権利が保護されていること。また、現在承認されているプロトコルとその他の研究契約、ICH GCP、および該当するすべての規制要件に従って研究が実施されていること。

この研究の実施に関連する署名されたICDを含む記録および文書は、地域の規制または制度上の方針がより長い保持期間を要求しない限り、研究の完了後15年間研究者によって保持されなければなりません。スポンサーの書面による承認なしに、保存期間中にレコードを破棄することはできません。スポンサーへの書面による通知なしに、記録を別の場所またはパーティーに転送することはできません。調査員は、記録が維持されている限り、記録が安全に保管され続けることを確認する必要があります。

参加者データを削除する場合、調査員は、そのようなデータのすべてのコピーがすべてのシステムから迅速かつ取消不能に削除されることを確認します。

調査員は、調査に関連する規制検査の通知を直ちにスポンサーまたはその代理人に通知します。さらに、調査員は、スポンサーまたはその代理人と協力して、検査のために調査員のサイトを準備し、可能な場合はいつでも、スポンサーまたはその代理人が検査中に立ち会うことを許可します。治験責任医師のサイトと治験責任医師は、研究データと参加者の医療記録との間に特定された不一致を迅速に解決します。調査員は、検査結果のコピーをスポンサーまたはその代理人に迅速に提供します。規制当局に回答を提出する前に、調査員はスポンサーまたはその代理人に、そのような調査結果に対する回答を確認してコメントする機会を提供します。

10.1.6。ソースドキュメント

ソースドキュメントは、参加者の存在の証拠を提供し、収集されたデータの整合性を実証します。ソースドキュメントは調査サイトに提出されます。

CRFで報告された、またはeCRFに入力された、ソースドキュメントからのデータは、ソースドキュメントと一致している必要があります。そうでない場合は、不一致を説明する必要があります。ザ・

研究者は、研究に応じて、以前の医療記録を要求するか、記録を転送する必要がある場合があります。また、現在の医療記録が利用可能でなければなりません。

ソースデータを構成するものの定義は、研究モニタリング計画に記載されています。

コンピュータ化されたシステムの使用の説明は、データ管理計画に文書化されています。

10.1.7。調査とサイトの開始と閉鎖

治験開始日は、臨床試験が参加者の募集のために開かれる日です。

募集の最初の行為は、最初の参加者の最初の訪問の日付であり、研究の開始日となります
。

治験依頼者は、治験依頼者の独自の裁量により、理由の如何を問わず、いつでも治験実施施設を閉鎖または治験を終了する権利を留保します。研究サイトは、研究の完了時に閉鎖されます。必要なすべての書類と研究用品が収集され、研究サイトの閉鎖訪問が行われた場合、研究サイトは閉鎖されたと見なされます。

治験責任医師は、責任あるIRB / ECから要請があった場合、または治験参加者の健康を保護するためにそのような終了が必要な場合、スポンサーまたは被指名人への通知によりいつでも治験実施施設の閉鎖を開始できます。

スポンサーによる研究サイトの早期閉鎖の理由には、以下が含まれますが、これらに限定されません。

- 治験責任医師がプロトコル、IRB / ECまたは地域の保健当局の要件、治験依頼者の手順、またはGCPガイドラインに準拠していない。
- 研究者による参加者の不十分な募集;
- さらなる研究介入開発の中止。

治験が早期に終了または一時停止された場合、治験依頼者は、該当する規制当局によって指定されているように、治験責任医師、EC / IRB、規制当局、および治験に使用されたCROに終了または一時停止の理由を迅速に通知するものとします。要件。治験責任医師は、参加者に迅速に通知し、適切な参加者の治療および/またはフォローアップを保証する必要があります。

治験の終了は、臨床試験契約でも規定されています。契約とこのプロトコルの間に矛盾がある場合、契約が終了権を管理します。

10.1.8。スポンサーの資格のある医療関係者

研究のためのスポンサーの適切な資格のある医療関係者の連絡先情報は、補足研究文書にある研究連絡先リストに文書化されています。

研究関連の医学的質問または問題について適切な資格のある医療関係者へのアクセスを容易にするために、参加者はインフォームドコンセント時に連絡先カードを提供されます。連絡先カードには、少なくとも、プロトコルと研究介入ID、参加者番号、調査員サイトの連絡先情報、および調査員サイトのスタッフに医療上の質問についてアドバイスを提供できない場合の連絡先センターの連絡先の詳細が含まれています。または、研究への参加者の参加に関与していない別の医療専門家に起因する問題。連絡先番号は、調査員が医学的な質問や問題についてアドバイスを求めている場合にも使用できます。しかしながら、調査員サイトと調査チームの間で確立されたコミュニケーション経路が利用できない場合にのみ使用する必要があります。したがって、これは、研究中に発生する可能性のある医学的質問または問題に関するアドバイスのために、研究者サイトと研究チームとの間の確立されたコミュニケーション経路を増強することを目的としていますが、置き換えることはありません。連絡先番号は、参加者が直接使用するためのものではなく、参加者がその番号に電話をかけると、調査員のサイトに戻されます。

10.2。付録2：臨床検査

以下の安全実験室試験は、で定義された時間に実行されます。 SoA このプロトコルのセクション。追加の検査結果は、分析方法または臨床検査室で使用される分析装置のタイプの結果として、または計算値から導き出されたものとして、これらのサンプルで報告される場合があります。これらの追加の検査では、追加の採血は必要ありません。予定外の臨床検査測定値は、知覚された安全性の問題を評価するために、研究中いつでも取得できます。

血液学	化学	その他
ヘモグロビン ヘマトクリット RBCカウント MCV MCH MCHC 血小板数 WBC数 総好中球（腹筋） 好酸球（腹筋） 単球（腹筋） 好塩基球（腹筋） リンパ球（腹筋）	BUNとクレアチニン AST、ALT 総ビリルビン アルカリホスファターゼ	•• 尿妊娠検査（β-hCG）スクリーニング時のみ： •• B型肝炎コア抗体 •• B型肝炎表面抗原 •• C型肝炎抗体 •• ヒト免疫不全ウイルス

研究者は、各実験室の安全性レポートのレビューを文書化する必要があります。

臨床的に重要な異常な検査所見は、以下の評価尺度に従ってAE CRFに記録する必要があります（表9）。

表9。　実験室異常評価尺度

血液学	軽度（グレード1）	中程度（グレード2）	重度（グレード3）	潜在的に生命脅迫（グレード4）
ヘモグロビン（女性）-g / dL	11.0 – 12.0	9.5 – 10.9	8.0 – 9.4	<8.0
ヘモグロビン（男性）-g / dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	<8.5
WBCの増加-セル/ mm3	10,800 – 15,000	15,001〜20,000	20,001 – 25、000	> 25,000
WBCの減少-セル/ mm3	2,500〜3,500	1,500〜2,499	1,000〜1,499	<1,000
リンパ球減少-セル/ mm3	750 – 1,000	500 – 749	250〜499	<250
好中球は1,500〜2,000減少します-セル/ mm3		1,000〜1,499	500〜999	<500
好酸球-セル/ mm3	650〜1500	1501-5000	> 5000	高好酸球性
血小板が減少-125,000–	140,000細胞/ mm3	100,000〜124,000	25,000〜99,000	<25,000

表9。　実験室異常評価尺度

化学	軽度（グレード1）	中程度 （グレード2）	重度 （グレード3）	潜在的に生命脅迫 （グレード4）
BUN-mg / dL	23 – 26	27 – 31	> 31	透析が必要
クレアチニン– mg / dL	1.5 – 1.7	1.8 – 2.0	2.1 – 2.5	> 2.5または必要透析
アルカリ性 リン酸塩– 係数で増加	1.1 – 2.0 x ULN	2.1 – 3.0 x ULN	3.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
肝機能検査 – ALT、AST 係数で増加	1.1 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
ビリルビン–いつ 付随 肝機能検査の増加による要因による増加	1.1 – 1.25 x ULN	1.26 – 1.5 x ULN	1.51 – 1.75 x ULN	> 1.75 x ULN
ビリルビン–いつ 肝機能検査は正常です -因子による増加	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.0 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN

略語：ALT =アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BUN =血中尿素窒素; ULN =通常の上限。WBC =白血球。

10.3。付録3：有害事象：記録、評価、フォローアップ、および報告の定義と手順

10.3.1。AEの定義

AEの定義
•• AEは、研究介入に関連すると見なされるかどうかにかかわらず、研究介入の使用に一時的に関連する、患者または臨床研究参加者における有害な医学的発生です。 •• 注：したがって、AEは、研究介入の使用に一時的に関連する、好ましくない意図しない兆候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患（新規または悪化）である可能性があります。

イベント 会議 AEの定義
•• ベースラインから悪化したものを含む、異常な臨床検査結果（血液学、臨床化学、または尿検査）またはその他の安全性評価（ECG、放射線スキャン、バイタルサイン測定など）は、研究者の医学的および科学的判断において臨床的に重要であると見なされます以下の条件のいずれかを満たす異常な臨床検査結果は、AEとして記録する必要があります。 　•• 付随する症状に関連しています。 　•• 追加の診断テストまたは医学的/外科的介入が必要です。 　•• （プロトコルで指定された用量調整以外の）試験投与量の変更または試験の中止、重要な追加の併用薬物治療、または他の治療につながる。 •• 状態の頻度および/または強度の増加を含む、慢性または断続的な既存の状態の悪化。 •• 研究の開始前に存在していた可能性があるにもかかわらず、研究介入投与後に新しい状態が検出または診断された。 •• 疑わしい薬物間相互作用の兆候、症状、または臨床的後遺症。 •• 研究介入または併用薬のいずれかの過剰摂取が疑われる兆候、症状、または臨床的後遺症。自殺/自傷行為の可能性がある意図的な過剰摂取でない限り、過剰摂取自体はAE / SAEとして報告されません。このような過剰摂取は、後遺症に関係なく報告する必要があります。

イベント ない AE定義を満たす
•• 治験責任医師が参加者の状態について予想よりも重症であると判断しない限り、基礎疾患に関連する臨床的に重要な異常な検査所見またはその他の異常な安全性評価。 •• 参加者の状態に対して予想よりも重症でない限り、研究中の疾患/障害、または研究中の疾患/障害の予想される進行、徴候、または症状。 •• 医学的または外科的処置（例えば、内視鏡検査、虫垂切除術）：処置につながる状態はAEです。 •• 不利な医学的出来事が発生しなかった状況（社会的および/または便利な病院への入院）。 •• 研究の開始時に存在または検出された、悪化しない既存の疾患または状態の予想される日々の変動。

10.3.2。SAEの定義

イベントが上記の定義によるAEでない場合、深刻な条件が満たされたとしても、それはSAEにはなり得ません（例えば、研究中の疾患の徴候/症状による入院、疾患の進行による死亡）。

SAEは、あらゆる用量で次のような有害な医学的発生として定義されます。
a。死に至る
b。生命を脅かすものですか 「深刻な」の定義における「生命を脅かす」という用語は、参加者がイベントの時点で死亡のリスクにさらされていたイベントを指します。それがより深刻であるならば、それは仮想的に死を引き起こしたかもしれない出来事を指しません。
c。入院または既存の入院の延長が必要 一般に、入院とは、参加者が、診療所や外来患者の設定では適切ではなかった観察や治療のために、病院または救急病棟に拘留されていることを意味します（通常は少なくとも1泊の滞在が含まれます）。入院中に発生する合併症はAEです。合併症が入院を長引かせたり、その他の深刻な基準を満たしている場合、その出来事は深刻です。「入院」が発生したのか、それとも必要だったのか疑問がある場合は、AEを深刻なものと見なす必要があります。

ベースラインから悪化しなかった既存の状態の選択的治療のための入院は、AEとは見なされません。

d。永続的な障害/無能力をもたらす

- 障害という用語は、通常の生活機能を実行する人の能力の実質的な混乱を意味します。
- この定義は、合併症のない頭痛、吐き気、嘔吐、下痢、インフルエンザ、および日常生活の機能を妨害または妨げる可能性があるが実質的な構成にはならない偶発的な外傷（足首の捻挫など）などの比較的軽微な医学的重要性の経験を含むことを意図していません。混乱。

e。先天性異常/先天性欠損症です

f。その他の状況：

- 医学的または科学的判断は、SAE報告が、生命を脅かすものではない、または死亡または入院をもたらす可能性があるが、参加者を危険にさらす可能性がある、または予防するために医学的または外科的介入を必要とする可能性がある重要な医学的事象などの他の状況で適切かどうかを判断する際に行使する必要があります上記の定義にリストされている他の結果の1つ。これらのイベントは通常、深刻なものと見なされます。
- このようなイベントの例には、浸潤癌または悪性癌、緊急治療室または自宅でのアレルギー性気管支痙攣の集中治療、入院をもたらさない血液障害または痙攣、または薬物依存または薬物乱用の発症が含まれます。
- 病原性または非病原性の感染性物質のファイザー製品を介した感染の疑いは、深刻であると見なされます。このイベントは、ファイザー製品にさらされた患者の感染を示す臨床症状または検査所見から疑われる可能性があります。「疑わしい感染」と「感染」という用語は同義語と見なされます。これらのケースは予期しないものと見なされ、ファーマコビジランス担当者によって深刻な迅速なケースとして処理されます。このような場合は、必要に応じて、製品の欠陥として報告することも考慮されます。

10.3.3。AEおよび/またはSAEの記録/報告およびフォローアップ

AEおよびSAEの記録/レポート

以下の表は、CRFに有害事象を記録し、ワクチンSAEレポートフォームに重大な有害事象をファイザーセーフティに報告するための要件をまとめたものです。これらの要件は、次の3種類のイベントについて説明されています。（1）SAE。（2）重大ではない有害事象（AE）。（3）妊娠中または授乳中の研究中の研究介入への曝露、および職業的曝露。

SAE情報を報告するためのワクチンSAE報告書は、CRFのAEページと同じではないことに注意してください。同じデータが収集される場合、フォームは一貫した方法で記入する必要があります。AEは簡潔な医学用語を使用して記録する必要があり、SAE情報を報告するためにCRFとワクチンSAEレポートフォームの両方で同じAE用語を使用する必要があります。

安全イベント	CRFに記録	認識から24時間以内にファイザーの安全性にワクチンSAEレポートフォームで報告
SAE	すべて	すべて
非深刻なAE	すべて	無し
研究中の研究介入への曝露 妊娠中または 母乳育児、そして 職業暴露	関連するすべてのAE / SAE 中の露出で 妊娠または授乳 職業ばく露は妊娠中または記録されていない。	すべて（およびEDPのEDP補足フォーム） 注：露出に関連するすべてのSAEを含めます 母乳育児。すべて含める 関連付けられているAE / SAE 職業暴露。

- AE / SAEが発生した場合、そのイベントに関連するすべての文書（病院の進捗記録、検査報告書、診断報告書など）を確認するのは研究者の責任です。

- その後、治験責任医師は、関連するすべてのAE / SAE情報をCRFに記録します。

- です **ない** ワクチンSAEレポートフォーム/ AE / SAE CRFページに記入する代わりに、調査員が参加者の医療記録のコピーをファイザーセーフティに送信することは許容されます。

- 特定の場合の医療記録のコピーがファイザーセーフティから要求される場合があります。この場合、すべての参加者IDは、

参加者番号を除き、ファイザーセーフティに提出する前に医療記録のコピーで編集されます。

- 治験責任医師は、徴候、症状、および/またはその他の臨床情報に基づいて、イベントの診断を確立しようとします。可能な限り、診断（個々の兆候/症状ではない）はAE / SAEとして文書化されます。

強度の評価

治験責任医師は、研究中に報告された各AEおよびSAEの強度を評価し、それを次のカテゴリの1つに割り当てます。

グレード	CRFのAEページで必要な場合、調査員はAEの最大強度を表す形容詞、MILD、MODERATE、SEVERE、またはLIFE-THREATENING。一貫性を保つために、これらの強度グレードは次のように定義されています。	
1	軽度	参加者の通常の機能を妨げません。
2	中程度	参加者の通常の機能をある程度妨害します。
3	重度	参加者の通常の機能を著しく妨害します。
4	生命を脅かす	生命を脅かす結果; 緊急介入が示されました。

因果関係の評価

- 治験責任医師は、研究介入と各AE / SAEの各発生との関係を評価する義務があります。
- 関係の「合理的な可能性」は、関係を排除することはできないのではなく、因果関係を示唆する事実、証拠、および/または議論があることを伝えます。
- 治験責任医師は、臨床的判断を使用して関係を判断します。
- 基礎疾患、併用療法、その他の危険因子などの代替原因、および介入投与を研究するためのイベントの時間的関係が検討され、調査されます。

- 治験責任医師はまた、評価において、市販製品のIBおよび/または製品情報を参照します。
- AE / SAEごとに、治験責任医師 **しなければならない** 彼/彼女がAE / SAEをレビューし、因果関係の評価を提供したことを医療記録に文書化します。
- SAEが発生し、調査員がスポンサーへの最初のレポートに含める情報が最小限である場合があります。しかしながら、 **調査員は、SAEデータをスポンサーに最初に送信する前に、すべてのイベントの因果関係を常に評価することが非常に重要です。**
- 治験責任医師は、フォローアップ情報に照らして因果関係についての意見を変更し、更新された因果関係評価を含むSAEフォローアップレポートを送信することができます。
- 因果関係の評価は、規制報告要件を決定する際に使用される基準の1つです。
- 治験責任医師が治験介入がイベントを引き起こしたかどうかわからない場合、治験依頼者が定義するように、イベントは報告目的で「治験介入に関連する」ものとして扱われます。さらに、SAEが研究手順に関連していると調査員が判断した場合、調査員はこの因果関係をソースドキュメントとCRFに記録し、そのような評価をワクチンSAEレポートフォームの専用セクションに報告する必要があります。 SAEレポート要件。

AEおよびSAEのフォローアップ

- 治験責任医師は、AEまたはSAEの性質および/または因果関係を可能な限り完全に解明するために、医学的に示されるように、またはスポンサーからの要求に応じて、補足測定および/または評価の実施を実行または手配する義務があります。これには、追加の臨床検査または調査、組織病理学的検査、または他の医療提供者との相談が含まれる場合があります。
- 参加者が研究への参加中または認められたフォローアップ期間中に死亡した場合、研究者はファイザーセーフティに組織病理学を含む死後の所見のコピーを提供します。
- 新規または更新された情報は、最初に完成したCRFに記録されます。
- 調査員は、情報を受け取ってから24時間以内に、更新されたSAEデータをスポンサーに提出します。

10.3.4。SAEの報告

ワクチンSAEレポートフォームを介したファイザーの安全性へのSAEレポート
•• ワクチンSAEレポートフォームのFAX送信は、この情報をファイザーセーフティに送信するための推奨される方法です。 •• ファクシミリが機能していない状況では、電話による通知は、翌日配達の郵便または宅配便で送信されるワクチンSAEレポートフォームのコピーで受け入れられます。 •• 電話による最初の通知は、指定された報告期間内に研究者がワクチンSAE報告書のページに記入して署名する必要性に取って代わるものではありません。

10.4。付録4：避妊ガイダンス

10.4.1。男性参加者の生殖包含基準

男性の参加者は、介入期間中、および試験介入の最後の投与後少なくとも28日間、以下の要件に同意する場合に参加する資格があります。これは、試験介入の生殖安全リスクを排除するために必要な時間に相当します。

- 精子提供はご遠慮ください。

プラスどちらか：

- 妊娠の可能性のある女性との異性愛者の性交を、彼らの好ましい通常のライフスタイルとして禁欲し（長期的かつ持続的に禁欲する）、禁欲を続けることに同意します。

または

- 他の人への射精の通過を可能にする活動に従事するときは、男性用コンドームを使用することに同意する必要があります。
- 男性用コンドームの使用に加えて、男性参加者のWOCBPパートナーでは、非常に効果的な避妊方法が検討される場合があります（以下の非常に効果的な方法のリストを参照してください。 セクション10.4.4 ）。

10.4.2。女性参加者の生殖包含基準

女性の参加者は、妊娠中または授乳中でない場合に参加する資格があり、次の条件の少なくとも1つが適用されます。

- WOCBPではありません（以下の定義を参照してください） セクション10.4.3 ）。

または

- WOCBPであり、 許容できる 介入期間中（試験介入の最後の投与後最低28日間）に記載されている避妊法。研究者は、研究介入の最初の投与量に関連して避妊法の 有効性を評価する必要があります。

研究者は、病歴、月経歴、および最近の性的活動をレビューして、妊娠が検出されていない早期の女性が含まれるリスクを減らす責任があります。

10.4.3。出産の可能性のある女性

女性は、初潮後、恒久的に不妊でない限り閉経後になるまで出産するものと見なされます（以下を参照）。

出産する可能性が不明確であり（例えば、青年または運動選手の無月経）、研究介入の最初の投与前に月経周期を確認できない場合は、追加の評価を検討する必要があります。

次のカテゴリの女性は ない WOCBPと見なされます：

1.月経前。

2.次のいずれかを持つ閉経前の女性：

- 文書化された子宮摘出術;
- 文書化された両側卵管切除術;
- 文書化された両側卵巣摘出術。

上記以外の別の医学的原因（例えば、ミュラー無形成、アンドロゲン不応症）による永続的な不妊症のある個人の場合、研究者の裁量を適用して研究への参加を決定する必要があります。

注：上記のカテゴリのドキュメントは、参加者の医療記録、健康診断、または病歴インタビューのサイト担当者によるレビューから取得できます。文書化の方法は、研究のために参加者の医療記録に記録されるべきです。

3.閉経後の女性：

- 閉経後の状態は、代替医療の原因がないまま12か月間月経がないことと定義されています。さらに、
  - 閉経後の範囲の高いFSHレベルは、ホルモン避妊薬やHRTを使用していない60歳未満の女性の閉経後の状態を確認するために使用する必要があります。
  - HRTを受けており、閉経状態が疑わしい女性は、研究中にHRTを継続したい場合、非ストロゲンホルモンの非常に効果的な避妊法の1つを使用する必要があります。それ以外の場合は、研究登録前に閉経後の状態を確認できるように、HRTを中止する必要があります。

10.4.4。避妊法

男性または女性による避妊薬の使用は、臨床試験に参加している人のための避妊法の使用に関する地域の入手可能性/規制と一致している必要があります。

1.排卵の抑制に関連する移植可能なプロゲストゲンのみのホルモン避妊。

2.子宮内避妊器具。

3.子宮内ホルモン放出システム。

4.両側卵管閉塞。

5.精管切除されたパートナー：

- 精管切除されたパートナーは、パートナーが出産の可能性のある女性の唯一の性的パートナーであり、精子の欠如が確認されている場合、非常に効果的な避妊法です。そうでない場合は、避妊の追加の非常に効果的な方法を使用する必要があります。精子形成サイクルは約90日です。

6.排卵の抑制に関連する複合（エストロゲンおよびプロゲストゲン含有）ホルモン避妊薬：

- オーラル;
- 膣内;
- 経皮;
- 注射可能。

7.排卵の抑制に関連するプロゲストゲンのみのホルモン避妊：

- オーラル;
- 注射可能。

8.性的禁欲：

- 性的禁欲は、研究介入に関連するリスクの全期間中、異性愛者の性交を控えることとして定義された場合にのみ、非常に効果的な方法と見なされます。性的禁欲の信頼性は、研究期間と参加者の好ましい通常のライフスタイルに関連して評価する必要があります。

9.排卵の抑制が主要な作用機序ではないプロゲストゲンのみの経口ホルモン避妊薬。

10.殺精子剤の有無にかかわらず男性または女性のコンドーム。

11.子宮頸管キャップ、ダイヤフラム、または殺精子剤を含むスポンジ。

12.男性用コンドームと子宮頸管キャップ、ペッサリー、またはスポンジと殺精子剤の組み合わせ（ダブルバリア法）。

10.5。付録5：肝臓の安全性：提案された行動とフォローアップ評価薬物誘発性

肝障害の潜在的な症例

（トランスアミナーゼの上昇によって決定される）肝損傷の兆候を示さない薬物に曝露されたヒトは「寛容者」と呼ばれ、一過性の肝損傷を示すが適応するヒトは「アダプター」と呼ばれる。一部の参加者では、トランスアミナーゼの上昇は、より深刻な潜在的な結果の前兆です。これらの参加者は適応に失敗するため、一般にDILIと呼ばれる進行性で重篤な肝障害に「かかりやすい」。3×ULNを超えるトランスアミナーゼ上昇を経験した参加者は、彼らが「アダプター」であるか「感受性」であるかを判断するために、より頻繁に監視する必要があります。

LFTは、この研究のすべての参加者の定期的な安全監視手順として必要ではありません。ただし、参加者が臨床的兆候/症状を示しているために研究者がLFTを評価する必要があると判断した場合、そのようなLFTの結果は、以下に説明するように管理および追跡する必要があります。

DILIのケースの大部分では、ASTおよび/またはALTの上昇は、TBiliの上昇（> 2×ULN）より数日または数週間先行します。TBiliの増加は通常、AST / ALTが3×ULNを超えて上昇している間に発生します（つまり、AST / ALTとTBiliの値は同じ実験室サンプル内で上昇します）。まれに、TBiliの上昇が検出されるまでに、AST / ALT値が低下している場合があります。この発生は、依然として潜在的なDILIと見なされます。したがって、以下に概説する基準を満たすTBiliに加えてASTまたはALTのいずれかの異常な上昇は、潜在的なDILI（Hyの法則基準に従って評価）の症例と見なされ、肝障害の他のすべての考えられる原因が発生する前であっても、常に重要な医療イベントと見なす必要があります除外されました。

潜在的なDILI症例の検査室異常の閾値は、参加者の個々のベースライン値と基礎となる状態によって異なります。以下の検査値異常を呈する参加者は、異常な検査値の病因を明確に決定するために、潜在的なDILI（Hyの法則）症例としてさらに評価する必要があります。

- AST / ALTおよびTBiliベースライン値が正常範囲内にあり、その後ASTまたはALT値> 3×ULNおよびTBili値を示す参加者
  > 2×ULNで、溶血の証拠がなく、アルカリホスファターゼ値が<2×ULNであるが、利用できません。

- ベースラインASTの参加者向け **または** ALT **または** ULNを超えるTBili値。ベースラインでULNを超える値に応じて、必要に応じて、上記の定義で次のしきい値が使用されます。

  - 通常の範囲を超える既存のASTまたはALTベースライン値：ベースライン値の2倍を超えるASTまたはALT値、および3×ULNを超える値。または> 8×ULN（どちらか小さい方）。

- 正常範囲を超えるTBiliの既存の値：TBiliレベルがベースライン値から少なくとも1×ULNの量だけ増加しました **または** 値がに達した場合
  > 3×ULN（どちらか小さい方）。

数週間以上離れたAST / ALTおよびTBiliの上昇は、臨床的判断に基づいて個別に評価する必要があります。それが潜在的なHyの訴訟を表すかどうかについて不確実性が残っている場合は、スポンサーと検討する必要があります。

参加者は調査員のサイトに戻り、できるだけ早く、できれば異常な結果に気付いてから48時間以内に評価を受ける必要があります。この評価には、臨床検査、詳細な病歴、および身体的評価を含める必要があります。

Hyの法則の疑いのある症例について、AST、ALT、およびTBiliの測定を繰り返すことに加えて、追加の臨床検査には、アルブミン、CK、直接および間接ビリルビン、GGT、PT / INR、総胆汁酸、およびアルカリホスファターゼを含める必要があります。病因を決定するために認識された初期異常時にさらに同時分析するために、必要に応じてさらに検査するために、凝固した血液の別々のチューブと抗凝固処理した血液のチューブを引くことも考慮する必要があります。エタノール、アセトアミノフェン/パラセタモール（単独で、または処方薬や市販薬の配合製品として）、レクリエーショナルドラッグ、サプリメント（ハーブ）の使用と消費、家族歴などの関連情報を含む詳細な履歴、性的履歴、旅行歴、麻薬常習者との接触歴、手術、輸血、肝臓またはアレルギー性疾患の病歴、および化学物質への潜在的な職業的曝露を収集する必要があります。急性A型、B型、C型、D型、およびE型肝炎の感染と肝臓の画像診断（例、胆道）のさらなる検査、およびアセトアミノフェン/パラセタモール薬および/またはタンパク質付加物レベルの血清サンプルの収集が必要となる場合があります。

LFT異常の他の理由がまだ発見されていない場合、上記で定義されたAST / ALTおよびTBili上昇の検査基準を満たすものとして繰り返しテストで示されたすべてのケースは、潜在的なDILI（Hyの法則）ケースと見なされます。 **このような潜在的なDILI（Hyの法則）の症例は、LFT異常の病因を決定するために実施された調査のすべての結果の入手可能性に関係なく、SAEとして報告されます。**

潜在的なDILI（Hyの法則）の症例は、合理的な調査のすべての結果が受け取られ、
代替の病因が除外された後にのみ確認された症例になります。

10.6。付録6：略語

以下は、プロトコルで使用される可能性のある略語のリストです。

略語	期間
2019-nCoV	新型コロナウイルス2019年
腹筋	絶対（付録2）有害事象
AE	
ALT	アラニンアミノ基転移酵素
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
•-hCG	ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	ボディ・マス・インデックス
BUN	血中尿素窒素
CBER	生物製剤評価研究センター
CDC	疾病管理予防センター（米国）連邦規則集
CFR	
CI	信頼区間
CIOMS	国際医学団体協議会臨床検査改善修正
CLIA	
配偶者	コロナウイルス感染症の報告試験の統合基
COVID-19（新型コロナウイルス感染症	準2019
CRF	ケースレポートフォーム
CRO	委託研究機関
CSR	臨床試験報告書
CT	コンピュータ断層撮影
DBP	拡張期血圧
DILI	薬物誘発性肝障害
DMC	データ監視委員会
DNA	デオキシリボ核酸
DU	投薬ユニット
EC	倫理委員会
ECMO	体外式膜型人工肺
ECG	心電図
eCRF	電子ケースレポートフォー
電子日記	ム電子日記
EDP	妊娠中の暴露
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
EUA	緊急使用許可
EudraCT	欧州臨床試験データベース食品医
FDA	薬品局の吸気酸素濃度
FiO_2	
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	良い臨床実践
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語	期間
GMC	幾何平均濃度
GMFR	幾何平均フォールドライ
GMR	ズ幾何平均比
GMT	幾何平均力価
HBc Ab	B型肝炎コア抗体B型肝炎
HBe	e
HBeAg	B型肝炎e抗原
HBsAg	B型肝炎表面抗原B型肝炎ウ
HBV	イルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HCV Ab	C型肝炎ウイルス抗体
HIPAA	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律の
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
人事	心拍数
HRT	ホルモン補充療法
IA	中間分析
IB	治験薬概要書
ICD	インフォームドコンセント文書
ICH	調和国際会議集中治療室
ICU	
ID	識別
Ig	免疫グロブリン
IgG	免疫グロブリンG
IgM	免疫グロブリンM
IMP	治験薬
IND	治験薬
INR	国際正規化比率
IPマニュアル	治験薬マニュアル
IPAL	治験薬の説明責任ログ機関の審査委員会
IRB	
IRC	内部審査委員会
内部利益率	疾病率比
IRT	インタラクティブレスポンステクノロジー
ISO	国際標準化機構の静脈内投与（ly）
IV	
IWR	インタラクティブなWebベースの応答
LFT	肝機能検査
LL	下限
LLOQ	脂質ナノ粒子の定量下限
LNP	
LPX	リポプレックス
3月	ランダムに欠落
MCH	平均赤血球ヘモグロビン

略語	期間
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度平均赤血球容
MCV	積
MedDRA	規制活動のための医学辞典中東呼吸器症候群
MERS	
MIS-C	子供のヌクレオシド修飾メッセンジャーリボ核
modRNA	酸磁気共鳴画像法における多系統炎症性症候群
MRI	
N	SARS-CoV-2核タンパク質
該当なし	適用できません
NAAT	核酸増幅検査非スパイクタン
非S	パク質
P2 S	SARS-CoV-2全長、P2変異体、融合前スパイク糖タンパク質酸素
PaO_2	分圧、動脈
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PI	主任研究者
POS	成功の確率
PPE	個人用保護具
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
RBD	受容体結合ドメイン
RCDC	逆累積分布曲線リボ核酸
RNA	
RR	呼吸数
RSV	RSウイルス
RT-PCR	逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応スパイクタンパク
S1	質S1サブユニット
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計分析計画
saRNA	自己増幅型メッセンジャーリボ核酸重症急
SARS	性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2収縮期
SBP	血圧
SoA	活動のスケジュール
SOP	標準業務手順書
SpO_2	パルスオキシメトリ単一参照安全文書によって
SRSD	測定された酸素飽和度
SUSAR	予期せぬ深刻な副作用が疑われる
未定	
TBili	総ビリルビン
ULN	通常の上限
uRNA	未修飾のメッセンジャーリボ核酸米国
我ら	
vax	予防接種

略語	期間
VE	ワクチンの有効性
WBC	白血球
WHO	世界保健機構
WOCBP	出産の可能性のある女性/女性

10.7。付録7：強化されたCOVID-19の停止および警告規則

フェーズ2/3では、DMCをサポートする非盲検チーム（報告チーム）は、非盲検医療モニターを含め、重度のCOVID-19の症例を受け取ったときにレビューし、重度のCOVIDの追加の潜在的な症例について少なくとも毎週AEをレビューします。 -19であり、停止ルールまたはアラートが満たされた場合にDMCに連絡します。具体的には、非盲検の報告チームがDMC議長に連絡し、DMC議長ができるだけ早く完全なDMCを招集します。DMCは、レビュー時に利用可能なすべての安全性および/または有効性データをレビューします。DMCは、ファイザーに対して次のいずれかの推奨事項を作成します。詳細情報/データが提供されるまで最終推奨事項を保留するか、設計どおりに調査を続行するか、調査を変更して続行するか、調査を停止します。

盲検化されていないチームはいつでもDMC議長と、ワクチン群とプラセボ群の間でCOVID-19および/または重度のCOVID-19の症例の不均衡についてDMCが症例を検討すべきかどうかについて話し合うことができます（参照 セクション9.6 ）。さらに、少なくとも62、92、および120例の発生後のIAの時点で、ワクチンおよびプラセボグループの重症COVID-19症例の数が評価されます。

停止と警告のルールは次のように適用されます。ワクチンとプラセボの参加者の重篤な疾患の実際の発生率が同じである場合、同じまたはより極端なケース分割を観察する片側確率が5%以下の場合に停止ルールがトリガーされ、これが発生したときにアラート基準がトリガーされます。確率は11%未満です。さらに、重大なケースの総数が少ない（15以下）場合、DMCをサポートする非盲検チームは、2：1以下の逆のケース分割が観察されたときにアラートルールを実装します。たとえば、3つのケース2：1、4つのケース3：1などです。15のケース未満では、このルールは、観察された不利な分割またはさ らに悪い確率が11%未満である必要があるよりも厳密です。

重大なケースの総数が20以下の場合の、停止ルールとアラートルールをそれぞれ表10と表11に示します。たとえば、7つの重大なケースがある場合、調査を停止するには不利な分割を7：0にする必要がありますが、5：2の分割はアラートルールをトリガーします。同様に、合計9つの重大なケースがある場合、9：0の逆分割は停止ルールをトリガーし、6：3以下の分割はアラートルールをトリガーします。アラートルールは、2：0の分割で、わずか2つのケースでトリガーされる場合があります。

表10.停止ルール：重大なケースの数が ワクチングループが事前に指定された停止規則値（S）以上である

総重症例	事前に指定された停止ルール値（S）：重大なケースの数 ワクチングループを停止する	ワクチン群とプラセボ群の間の重症例の真の比率が1：1の場合、ワクチンでS以上が観察される確率 グループ
4	4	該当なし
5	5	3.13%
6	6	1.56%
7	7	0.78%
8	7	3.52%
9	8	1.95%
10	9	1.07%
11	9	3.27%
12	10	1.93%
13	10	4.61%
14	11	2.87%
15	12	1.76%
16	12	3.84%
17	13	2.45%
18	13	4.81%
19	14	3.18%
20	15	2.07%

略語：N / A =該当なし。

表11.アラートルール：重大なケースの数が ワクチングループが事前に指定されたアラートルール値以上である（A）

合計重度ケース	事前指定dアラートルール値（A）：の数重度のケースワクチングループ化する引き金さらにアクション	本当ならの比率重大なケース間にワクチンとプラセボグループは1：1、確率の存在で観察されたワクチングループ	本当ならの比率重大なケース間にワクチンとプラセボグループは1：1、確率A以上のであることで観察されたワクチングループ	本当ならの比率重大なケース間にワクチンとプラセボグループは2：1、確率A以上のであることで観察されたワクチングループ	本当ならの比率重大なケース間にワクチンとプラセボグループは3：1、確率A以上のであることで観察されたワクチングループ	本当ならの比率重大なケース間にワクチンとプラセボグループは4：1、確率A以上のであることで観察されたワクチングループ
2	2	25.00%	25.00%	44.49%	56.25%	64.00%
3	2	37.50%	50.00%	74.12%	84.38%	89.60%
4	3	25.00%	31.25%	59.32%	73.83%	81.92%
5	4	15.63%	18.75%	46.16%	63.28%	73.73%
6	4	23.44%	34.38%	68.10%	83.06%	90.11%
7	5	16.41%	22.66%	57.14%	75.64%	85.20%
8	6	10.94%	14.45%	46.90%	67.85%	79.69%
9	6	16.41%	25.39%	65.11%	83.43%	91.44%
10	7	11.72%	17.19%	56.02%	77.59%	87.91%
11	8	8.06%	11.33%	47.35%	71.33%	83.89%
12	8	12.08%	19.38%	63.25%	84.24%	92.74%
13	9	8.73%	13.34%	55.31%	79.40%	90.09%
14	10	6.11%	8.98%	47.66%	74.15%	87.02%
15	10	9.16%	15.09%	61.94%	85.16%	93.89%
16	11	6.67%	10.51%	54.81%	81.03%	91.83%
17	12	4.72%	7.17%	47.88%	76.53%	89.43%
18	13	3.27%	4.81%	41.34%	71.75%	86.71%
19	13	5.18%	8.35%	54.43%	82.51%	93.24%
20	14	3.70%	5.77%	48.06%	78.58%	91.33%

10.8。付録8：慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBV感染の参加者を含めることを許可するための基準

慢性的に安定したHIV、HCV、またはHBVに感染している可能性のある参加者は、以下のそれぞれの基準を満たしている場合、含めることを検討できます。

既知のHIV感染

- 文書化されたウイルス量<50コピー/ mLおよびCD4数> 200細胞/ mmとして定義される確認された安定したHIV疾患[3]登録前6か月以内、および少なくとも6か月間安定した抗レトロウイルス療法を受けている。

既知のHCV感染

- HCV治療後12週間以上の持続的なウイルス学的反応（検出不可能なHCV RNAとして定義）の証拠がある、またはHCV RNAウイルス血症の証拠がない（検出できないHCVウイルス量）慢性HCVの病歴。

既知のHBV感染

確認された不活性な慢性HBV感染。これは、HBsAgが6か月以上存在していると定義されています。

- HBeAg陰性、抗HBe陽性
- 血清HBVDNA <2000 IU / mL
- 持続的に正常なALTおよび/またはASTレベル
- 肝生検を実施したことがある人では、重大な壊死性炎症がないことを確認する所見。

11.参考文献

1 世界保健機構。COVID-19に関するメディアブリーフィングでのWHO事務局長の開会の辞。利用可能な場所：https：//www.who.int/dg/speeches/detail/ who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march- 2020年。公開日：2020年3月11日。アクセス日：2020年4月1日。

2 世界保健機構。コロナウイルス病2019（COVID-19）状況報告-70。In：2020年 3月30日10:00 CETまでに各国当局によって報告されたデータ。スイス、ジュネーブ：世界保健機関。2020年。

3 疾病管理予防センター。コロナウイルス病2019（COVID-19）：COVID-19患者の治験薬に関する臨床医向けの情報。https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeuticoptions.htmlから入手できます。更新日：2020年4月25日。アクセス日：2020年6月26日。

4 Rauch S、Jasny E、Schmidt KE、他。発生状況と戦うための新しいワクチン技術。Front Immunol 2018; 9：1963。

5 Sahin U、KarikóK、TüreciÖ。mRNAベースの治療法—新しいクラスの薬の開発。Nat Rev Drug Discov 2014; 13（10）：759-80。

6 BioNTech RNA PharmaceuticalsGmbH。CorVAC / BNT162治験薬概要書。ドイツ、マインツ：BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 2020年3月25日。

7 Feldman RA、Fuhr R、Smolenov I、他。パンデミックの可能性のあるH10N8およびH7N9インフルエンザウイルスに対するmRNAワクチンは免疫原性であり、第1相ランダム化臨床試験の健康な成人で十分に許容されます。ワクチン2019; 37（25）：3326-34。

8 米国食品医薬品局。業界向けガイダンス：予防ワクチンの臨床試験に登録された健康な成人および青年期のボランティアの毒性評価尺度。メリーランド州ロックビル：生物製剤評価研究センター; 2007年9月。

9 Agresti A.はじめに：カテゴリデータの分布と推論。で：Agresti A、ed。カテゴリデータ分析。第2版 ニュージャージー州ホーボーケン：John Wiley＆Sons; 2002：1-35。

10 Miettinen O、Nurminen M.2つのレートの比較分析。Stat Med 1985; 4（2）：213-26。